

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 1 日 (01.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/059074 A1

(51) 国際特許分類: C07C 219/22, 271/44, 321/28, 333/04, C07D 317/58, 317/64, 213/64, 213/63, 333/32, 333/40, 215/20, 209/44, 217/14, 217/16, 223/16, A61K 31/27, 31/36, 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/44, 31/381, 31/4406, 31/4409, 31/44, 31/381, 31/47, 31/472, 31/4035, 31/55, A61P 43/00, 25/28, 25/24, 25/14, 25/22

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/00400

(22) 国際出願日: 2002 年 1 月 22 日 (22.01.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-18386 2001 年 1 月 26 日 (26.01.2001) JP
特願2001-305182 2001 年 10 月 1 日 (01.10.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小山 和男 (KOYAMA, Kazuo) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 丸本

真志 (MARUMOTO, Shinji) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 戸田 成洋 (TODA, Narihiro) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 古源 寛 (KOGEN, Hiroshi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 敬子 (SUZUKI, Keiko) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, CO, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, RU, SG, SK, US, VN, ZA.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

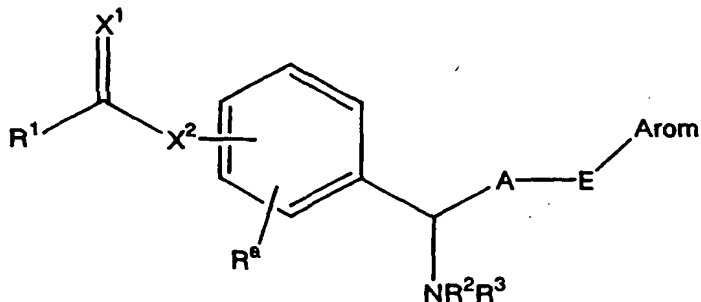
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZYLAMINE ANALOGUE

(54) 発明の名称: ベンジルアミン類縁体



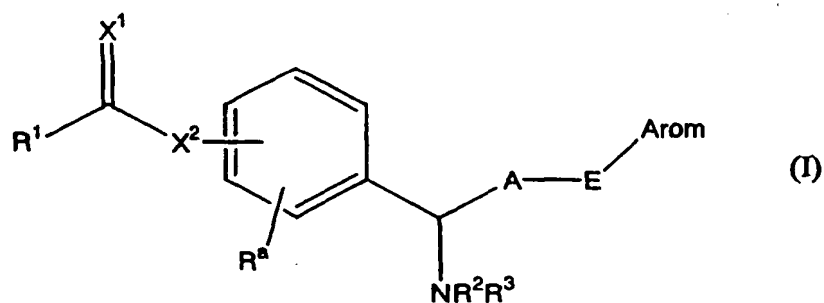
(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I) (wherein R¹ represents C₁₋₆ alkyl, etc.; R² and R³ are the same or different and each represents hydrogen, etc.; R^a represents C₁₋₆ alkyl, etc.; Arom represents aryl, etc.; A represents C₁₋₆ alkylene; E represents a single bond, oxygen, sulfur, etc.; and X¹ and X² are the same or different and each represents oxygen or sulfur); or a pharmacologically acceptable salt or ester of the compound.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I)



〔式中、 R^1 は、 C_1 - C_6 アルキル基等を示し、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子等を示し、 R^A は C_1 - C_6 アルキル基等を示し、 $Arom$ は、アリール基等を示し、 A は、 C_1 - C_6 アルキレン基を示し、 E は、単結合、酸素原子、硫黄原子等を示し、 X^1 及び X^2 は同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を示す。〕で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

- 1 -

明 細 書

ベンジルアミン類縁体

〔技術分野〕

本発明は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持ち、アルツハイマー病、鬱病、ハンチントン舞蹈病、ピク病、晩発生運動異常症、脅迫性障害又はパニック障害の治療薬又は予防薬として有用な、ベンジルアミン類縁体、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル、及びそれらを含む医薬に関する。

〔背景技術〕

10 高齢人口の急激な増加の中で、アルツハイマー病に代表される高齢痴呆の治療法確立が渴望されており、種々の方向からアルツハイマー病治療薬の開発研究が行われている。アルツハイマー病患者では、患者脳内のアセチルコリン濃度が低下しており、コリン作動性機能の低下が認められることから、コリン作動性機能の賦活化を目的として、アセチルコリン前駆体物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、アセチルコリン作動薬等によるアルツハイマー病治療の検討が行われている。

15 軽度から中等度のアルツハイマー病治療に、中枢コリン作動性神経系の活性化が有効であることは、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の臨床応用によって証明されている [Rev. Contemp. Pharmacother., 6, 335 (1995).]。初期のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤で見られた重大な副作用、すなわち肝毒性は、アセチルコリンエステラーゼとブチルコリンエステラーゼに対する化合物の阻害作用特異性を確保することによって大幅に改善され、現在、第2世代のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が開発されつつある [Neurology, 50, 136 (1998).]。

20

さて、初期のアルツハイマー病患者では周辺症状として鬱症状が多く報告されている。認知機能における障害が軽度である内は、鬱症状を軽減することによって認知機能等の中核症状の改善も期待できると考えられ、抗鬱剤による処置も試みられている [Ann. N. Y. Acad. Sci., 695, 254 (1993).]。現在、鬱症状には脳セロトニン系が関与していることが広く確認されており、セロトニン受容体に作用す

25

る薬剤あるいはセロトニン再取込阻害剤についての研究が行われており、選択的セロトニン再取込阻害剤は副作用の少ない抗鬱剤であると報告されている [Drugs, 32, 481, (1986).]. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と選択的セロトニン再取込阻害作用を併有する薬剤は、両作用の相乗効果により、鬱症状を軽減し、

5 アルツハイマー病の中核症状である認知機能の改善も期待できると考えられ、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用のみを有する化合物よりも有効なアルツハイマー病治療薬に成り得ると考えられる。しかしながら、本発明の化合物に化学構造が類似し、かつ、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持つ化合物はこれまで知られていなかった。

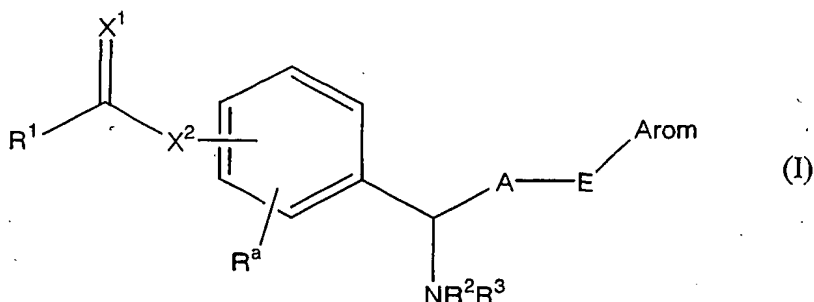
10 [発明の開示]

本発明者は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持つ化合物の開発を目指し、種々のベンゼン誘導体の合成とその薬理活性について、永年に亘り鋭意研究を行った結果、ベンジル位にアミンを有するベンジルアミン類縁体が、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持ち、アルツハイマー病、鬱病、

15 ハンチントン舞踏病、ピック病、晩発生運動異常症、脅迫性障害又はパニック障害（特にアルツハイマー病）の治療薬又は予防薬（特に治療薬）として有用であることを見だし、本発明を完成するに至った。

本発明の新規ベンジルアミン類縁体は、

20 一般式(I)



〔式中、 R^1 は、 C_1 - C_6 アルキル基、アミノ基、(C_1 - C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ基又は含窒素飽和複素環基を示し、

5 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子又は C_1 - C_6 アルキル基を示し、

Aromは、アリール基、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至5置換されたアリール基、ヘテロアリール基、又は、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたヘテロアリール基を示し、

Aは、 C_1 - C_6 アルキレン基を示し、

10 R^a は、水素原子、 C_1 - C_6 アルキル基又は C_1 - C_6 アルケニル基を示すか、或いは、 R^2 と一緒に C_1 - C_3 アルキレン基(但し、 C_2 - C_3 の場合は二重結合を含んでいても良い)を示し、

Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子又は式- NR^4 -基(式中、 R^4 は水素原子又は C_1 - C_7 アルカノイル基を示す。)を示し、

15 X^1 及び X^2 は同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を示す。)で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

<置換基群 α >

ハロゲン原子、 C_1 - C_6 アルキル基、ハロゲン C_1 - C_6 アルキル基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、 C_1 - C_6 アルキルチオ基、 C_1 - C_3 アルキレンジオキシ基、 C_1 - C_7 アルカノイル基、 C_2 - C_7 アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、 C_1 - C_7 アルカノイルアミノ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、及び、カルボキシ基。

上記一般式(I)で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルにおいて、好適には、

(1) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、カルバモイル基、 (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、ジ (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、チオカルバモイル基、 (C_1-C_4) アルキル) チオカルバモイル基、又は、ジ (C_1-C_4) アルキル) チオカルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

- 5 (2) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、 (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、ジ (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、 (C_1-C_4) アルキル) チオカルバモイル基、又は、ジ (C_1-C_4) アルキル) チオカルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

- 10 (3) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、 (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、又は、ジ (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(4) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジ (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

- 15 (5) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジメチルカルバモイル基又はエチルメチルカルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(6) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジメチルカルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

- 20 (7) R^3 が、 C_1-C_6 アルキル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(8) R^3 が、メチル基、又は、エチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(9) R^3 が、メチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

- 25 (10) R^2 が、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(11) R^2 が、水素原子、メチル基又はエチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(12) R^2 が、水素原子又はメチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(13) R^3 が、 R^2 と一緒になって二重結合を含んでもよい C_1-C_3 アルキレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

5 (14) R^3 が、 R^2 と一緒になって二重結合を含んでもよい C_2-C_3 アルキレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(15) R^3 が、 R^2 と一緒になって二重結合を含む C_3 アルキレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

10 (16) R^3 が、水素原子又はメチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(17) R^3 が、水素原子である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

15 (18) Arom が、フェニル基、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたフェニル基、ピリジル基、又は、置換基群 α より選択される置換基で1置換されたピリジル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(19) Arom が、フェニル基、又は、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

20 (20) Arom が、置換基群 $\alpha 1$ より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、ハロゲン原子で3置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

25 (21) Arom が、置換基群 $\alpha 2$ より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子若しくは塩素原子で3置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

(22) Arom が、置換基群 $\alpha 3$ より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で3置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

(23) Arom が、置換基群 $\alpha 4$ より選択される同一又は異なる置換基で 1 乃至 2 置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で 3 置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

5 (24) Arom が、フッ素原子、塩素原子、若しくは、ニトロ基で 1 置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で 2 置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

(25) Arom が、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ニトロフェニル基、又は、3, 4-ジフルオロフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

10 (26) A が C_1 - C_4 アルキレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(27) A がメチレン基、又は、エチレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

15 (28) A がエチレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(29) E が酸素原子又は単結合である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(30) E が酸素原子である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

20 (31) X^2 が酸素原子である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(32) 式 $R^1-C(=X^1)-X^2-$ で表される基が、パラ位に置換している化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

25 (33) R^1 がアミノ基、(C_1 - C_6 アルキル) アミノ基又はジ (C_1 - C_6 アルキル) アミノ基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(34) R^1 がアミノ基、(C_1 - C_4 アルキル) アミノ基又はジ (C_1 - C_4 アルキル) アミノ基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり

(35) R^1 が (C_1 - C_4 アルキル) アミノ基又はジ (C_1 - C_4 アルキル) アミノ基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

- (36) X^1 が酸素原子である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくは
5 エステルである。

<置換基群 $\alpha 1$ >

ハロゲン原子、 C_1 - C_4 アルキル基、1 乃至 3 個のフッ素原子で置換された C_1 - C_4 アルキル基、 C_1 - C_4 アルコキシ基、 C_1 - C_4 アルキルチオ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、 C_1 - C_4 アルカノイル基、シアノ基及びニトロ基。

- 10 <置換基群 $\alpha 2$ >

フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、メチルチオ基、アセチル基、シアノ基及びニトロ基。

<置換基群 $\alpha 3$ >

フッ素原子、塩素原子、メチルチオ基、アセチル基、シアノ基及びニトロ基。

- 15 <置換基群 $\alpha 4$ >

フッ素原子、塩素原子、メチルチオ基、及びニトロ基。

本発明の医薬は、上記一般式 (I) で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを有効成分として含有する。

- 本発明のアセチルコリンエステラーゼ及び選択的セロトニン再取込の阻害剤
20 は、上記一般式 (I) で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを含有する。

- 本発明のアルツハイマー病、鬱病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発生運動異常症、脅迫性障害若しくはパニック障害(好ましくは、アルツハイマー病である。)の治療薬又は予防薬は、上記一般式 (I) で表される化合物、又は、その
25 薬理学上許容される塩若しくはエステルを含有する。

上記一般式 (I) 中、 R^1 乃至 R^3 、及び、<置換基群 α >における「 C_1 - C_6 アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブ

チル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、
 5 2-エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、更に好適には、メチルである。

上記一般式 (I) 中、R¹ における「(C₁-C₆ アルキル) アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルアミノ基を挙げることができ、好適には、メチルアミノである。

上記一般式 (I) 中、R¹ における「ジ (C₁-C₆ アルキル) アミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジs-ブチルアミノ、ジt-ブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジ1-エチルプロピルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジイソヘキシルアミノのような炭素数2乃至12個の直鎖又は分枝鎖ジアルキルアミノ基を挙げることができ、好適には、ジメチルアミノ又はエチルメチルアミノであり、更に好適には、ジメチルアミノである。

上記一般式 (I) 中、R¹ における「含窒素飽和複素環基」としては、例えばモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジ

ニル、ピペリジル、ピペラジニルのような窒素原子を 1 個含有し、且つ、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を 0 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員飽和複素環基を挙げることができる、好適には、モルホリニルである。

上記一般式 (I) 中、 R^1 の好適な基は、 (C_1-C_6) アルキル) アミノ基又はジ (C_1-C_6) アルキル) アミノ基であり、より好適にはジ (C_1-C_6) アルキル) アミノ基である。

上記一般式 (I) 中、Arom における「アリール基」、及び、「置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で 1 乃至 3 置換されたアリール基」の「アリール基」としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような炭素数 5 乃至 14 個の芳香族炭化水素基を挙げることができる、好適にはフェニル基である。

上記一般式 (I) 中、Arom における「ヘテロアリール基」、及び、「置換基群 α より選択される置換基で 1 置換されたヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリルのような硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 10 員芳香族複素環基を挙げることができる、好適には、ピリジルである。

上記一般式 (I) 中、A における「 C_1-C_6 アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンのような炭素数 1 乃至 6 個の直鎖アルキレン基を挙げることができる、好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖アルキレン基であり、更に好適には、メチレン又はエチレンであり、更により好適にはエチレンである。

上記一般式 (I) 中、 R^1 及び「置換基群 α 」における「 C_1-C_7 アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルのような炭素数 1 乃至 7 個のアルキルカルボニル基を挙げることができる、好適には、アセチル基である。

上記一般式 (I) 中、 X^1 の好適な基は、酸素原子である。

上記一般式 (I) 中、＜置換基群 α ＞における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子である。

- 5 上記一般式 (I) 中、＜置換基群 α ＞における「ハロゲン C_1-C_6 アルキル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」にハロゲン原子が置換した基をいい、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブロモエチルを挙げることができ、好適には、トリフルオロメチルである。
- 10

- 上記一般式 (I) 中、＜置換基群 α ＞における「 C_1-C_6 アルコキシ基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が酸素原子に結合した基をいい、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 s -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 n -ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、 n -ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を示し、好適にはメトキシである。
- 15
- 20

- 上記一般式 (I) 中、 R^a 及び＜置換基群 α ＞における「 C_1-C_6 アルキルチオ基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」がイオウ原子に結合した基をいい、例えば、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソブチルチオ、 s -ブチルチオ、 $tert$ -ブチルチオ、 n -ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、1-エチルプロピルチオ、 n -ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3,
- 25

3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ、2-エチルブチルチオのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基を示し、好適にはメチルチオ基である。

- 5 上記一般式 (I) 中、 R^1 及び R^2 における「二重結合を含んでもよい C_1-C_3 アルキレン基」とは、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、ビニレン、プロピニレンのような炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖の2重結合を含んでもよいアルキレン基を示し、好適には、炭素数2乃至3個の直鎖又は分枝鎖の2重結合を含んでもよいアルキレン基であり、更に好適には、プロ
- 10 ピニレン基である。

上記一般式 (I) 中、＜置換基群 α ＞における「 C_1-C_3 アルキレンジオキシ基」とは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ又はプロピレンジオキシのことであり、好適にはメチレンジオキシである。

- 上記一般式 (I) 中、＜置換基群 α ＞における「 C_2-C_7 アルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような炭素数2乃至8個のアルキルオキシカルボニル基を挙げることができ、好適には、メトキシカルボニルである。
- 15

- 上記一般式 (I) 中、＜置換基群 α ＞における「 C_1-C_7 アルカノイルアミノ基」とは、前記「 C_1-C_7 アルカノイル基」がアミノ基に置換した基をいい、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ペンタノイルアミノのような炭素数1乃至7個のアルキルカルボニルアミノ基を挙げることができ、好適には、アセチルアミノである。
- 20

- 上記において、「そのエステル」とは、本発明の化合物は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「水酸基のエステル」と「カルボキシ基のエステル」を示し、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で化学的又は酵素的な加水分解によって開裂し得る保護基」であるエステルをいう。
- 25

「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、「水酸基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジボイルのようなカルボキシ基化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン原子で1又は2以上置換された低級アルキル基カルボニル基、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニルのような飽和環状炭化水素-カルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキル基カルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、ナフトイル、ピリドイル、チエノイル、フロイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン原子で1又は2以上置換されたアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル基化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ基化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-

フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；フェニルアセチル、 α -ナフチルプロピオニル、 β -ナフチルブチリル、ジフェニルイソブチリル、トリフェニルアセチル、 α -ナフチルジフェニルイソブチリル、9-アンスリルペンタノイルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基カルボニル基、4-メチルフェニルアセチル、2, 4, 6-トリメチルフェニルホルミル、3, 4, 5-トリメチルフェニルブチリル、4-メトキシフェニルイソブチリル、4-メトキシフェニルジフェニルピバロイル、2-ニトロフェニルアセチル、4-ニトロフェニルプロピオニル、4-クロロフェニルブチリル、4-ブロモフェニルアセチル、4-シアノフェニルペンタノイルのような低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基カルボニル基等の「アラルキルカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチル *tert*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキル基シリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキル基シリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン原子で1又は2以上置換された低級アルコキシメチル等の

- 「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル1-（イソプロポキシ）エチルの
ような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロ
ゲン原子化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -
ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフ
5 エニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換さ
れた低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、
3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニ
ルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベ
ンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル基、低
10 級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基でアリール環が置換された
1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メ
トキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキ
シカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエ
トキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン
15 原子又はトリ低級アルキル基シリル基で置換された低級アルコキシカルボニル
基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニルアリルオキシカル
ボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」、又は、ベンジルオキシカル
ボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジル
オキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジル
20 オキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ基又はニトロ基でアリ
ール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げるこ
とができ、

- 一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適
には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブ
25 チル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル
、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メ
チルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブ
チル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブ

チル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルの
ような「低級アルキル基」；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-
メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロ
5 ペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテ
ニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、
3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メ
チル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、
1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-
2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-
10 3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-
4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキ
セニル、5-ヘキセニルのような「アルケニル基」；エチニル、2-プロピニル
、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2
-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブ
15 チニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル
、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1
-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1
-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1
-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3
20 -ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような「アルキニル基」；ト
リフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジ
ブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2
-トリクロロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチ
ル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨード
25 ヘキシル、2, 2-ジブromoエチルのような「ハロゲン原子で1又は2以上置換
された低級アルキル基」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピ
ル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブ
チルのような「ヒドロキシ低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族

アシル」－「低級アルキル基」；ベンジル、フェネチル、3－フェニルプロピル、 α －ナフチルメチル、 β －ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6－フェニルヘキシル、 α －ナフチルジフェニルメチル、9－アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された「低級アルキル基」、4
5 ーメチルベンジル、2, 4, 6－トリメチルベンジル、3, 4, 5－トリメチルベンジル、4－メトキシベンジル、4－メトキシフェニルジフェニルメチル、2－ニトロベンジル、4－ニトロベンジル、4－クロロベンジル、4－ブromoベンジル、4－シアノベンジル、4－シアノベンジルジフェニルメチル、ビス（2－ニトロフェニル）メチル、ピペロニル、4－メトキシカルボニルベンジルのよう
10 な低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、アルコキシカルボニル基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」、又は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*－ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチル *tert*－ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、
15 リル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような「シリル基」を挙げることができる。

「生体内で化学的又は酵素的な加水分解によって開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物
20 に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定できる。

「水酸基のエステル」に斯かる「生体内で化学的又は酵素的な加水分解によって開裂し得る保護基」としては、例えば、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリル
25 オキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1－ホルミルオキシエチル、1－アセトキシエチル、1－プロピオニルオキシエチル、1－ブチリルオキシエチル、

- 1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような1-（「脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキル基」；ホルミルチオメチル、アセチルチオメチル、ジメチルアミノアセチルチオメチル、プロピオニルチオメチル、ブチリルチオメチル、ピバロイルチオメチル、バレリルチオメチル、イソバレリルチオメチル、ヘキサノイルチオメチル、1-ホルミルチオエチル、1-アセチルチオエチル、1-プロピオニルチオエチル、1-ブチリルチオエチル、1-ピバロイルチオエチル、1-バレリルチオエチル、1-イソバレリルチオエチル、1-ヘキサノイルチオエチル、1-ホルミルチオプロピル、1-アセチルチオプロピル、1-プロピオニルチオプロピル、1-ブチリルチオプロピル、1-ピバロイルチオプロピル、1-バレリルチオプロピル、1-イソバレリルチオプロピル、1-ヘキサノイルチオプロピル、1-アセチルチオブチル、1-プロピオニルチオブチル、1-ブチリルチオブチル、1-ピバロイルチオブチル、1-アセチルチオペンチル、1-プロピオニルチオペンチル、1-ブチリルチオペンチル、1-ピバロイルチオペンチル、1-ピバロイルチオヘキシルのような1-（「脂肪族アシル」チオ）「低級アルキル基」；シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような1-（「シクロアルキル」カルボニルオキシ）「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1-（「

- 芳香族アシル」オキシ)「低級アルキル基」等の 1- (アシルオキシ)「低級アルキル基」; メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ (シクロヘキシル) メチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (プロポキシカルボニルオキシ) エチル、1- (イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (tert-ブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (ペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) プロピル、2- (メトキシカルボニルオキシ) エチル、2- (エトキシカルボニルオキシ) エチル、2- (プロポキシカルボニルオキシ) エチル、2- (イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル、2- (ブトキシカルボニルオキシ) エチル、2- (イソブトキシカルボニルオキシ) エチル、2- (ペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、2- (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (エトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (プロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (イソプロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (プロポキシカル

ルボニルオキシ) ブチル、1 - (イソプロポキシカルボニルオキシ) ブチル、1
- (ブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1 - (イソブトキシカルボニルオキシ)
ブチル、1 - (メトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1 - (エトキシカルボ
5 ニルオキシ) ペンチル、1 - (メトキシカルボニルオキシ) ヘキシル、1 - (エ
トキシカルボニルオキシ) ヘキシルのような (アルコキシカルボニルオキシ) アル
キル基; フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「
フタリジル基」; (5 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)
メチル、[5 - (4 - メチルフエニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン
- 4 - イル] メチル、[5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 -
10 ジオキソレン - 4 - イル] メチル、[5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキ
ソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル] メチル、[5 - (4 - クロロフェニル)
- 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル] メチル、(2 - オキソ - 1,
3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジ
オキソレン - 4 - イル) メチル、(5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソ
15 レン - 4 - イル) メチル、(5 - プロピル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン
- 4 - イル) メチル、(5 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン
- 4 - イル) メチル、(5 - ブチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 -
イル) メチルのようなオキシジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアル
キル基」; 前記「脂肪族アシル基」; 前記「芳香族アシル基」; 「コハク酸のハー
20 フエステル塩残基」; 「燐酸エステル塩残基」; 「アミノ酸等のエステル形成残基」
; カルバモイル基; 1 乃至 2 個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基;
2 - カルボキシエチルジチオエチル、3 - カルボキシプロピルジチオエチル、4
- カルボキシブチルジチオエチル、5 - カルボキシペンチルジチオエチル、6 -
カルボキシヘキシルジチオエチルのようなカルボキシ「低級アルキル」ジチオエ
25 チル基、又は、メチルジチオエチル、エチルジチオエチル、プロピルジチオエチ
ル、ブチルジチオエチル、ペンチルジチオエチル、ヘキシルジチオエチルのよう
な「低級アルキル基」ジチオエチル基を挙げることができ、

一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「生体内で化学的又は酵素的な加

水分解によって開裂し得る保護基」としては、具体的には、メトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール基」オキシ「低級アルキル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン原子化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」; メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」; シアノメチル、2-シアノエチルのようなシアノ「低級アルキル基」; メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル基」チオメチル基; フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール基」チオメチル基; 2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲン原子で置換されてもよい「低級アルキル基」スルホニル「低級アルキル基」; 2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような「アリール基」スルホニル「低級アルキル基」; ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、2-ホルミルオキシエチル、2-アセトキシエチル、2-プロピオニルオキシエチル、2-ブチリルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチル、2-バレリルオキシエチル、2-イソバレリルオキシエチル、2-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレ

リルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような「脂肪族アシル」オキシ「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような「シクロアルキル」カルボニルオキシ「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような「芳香族アシル」オキシ「低級アルキル基」等のアシルオキシ「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（*t*-ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、2-（メトキシカルボニルオキシ）エチ

- ル、2-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、2-（プロポキシカルボニルオ
 キシ）エチル、2-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、2-（ブトキ
 シカルボニルオキシ）エチル、2-（イソブトキシカルボニルオキシ）エチル、
 2-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、2-（ヘキシルオキシカルボ
 5 ニルオキシ）エチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（エト
 キシカルボニルオキシ）プロピル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）プロピ
 ル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ブトキシカルボ
 ニルオキシ）プロピル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-
 （ペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ヘキシルオキシカルボニ
 10 ルオキシ）プロピル、1-（メトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（エトキ
 シカルボニルオキシ）ブチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）ブチル、1
 -（イソプロポキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（ブトキシカルボニルオキ
 シ）ブチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（メトキシカ
 ルボニルオキシ）ペンチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ペンチル、1-
 15 （メトキシカルボニルオキシ）ヘキシル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ヘ
 キシルのような（アルコキシカルボニルオキシ）アルキル基；（5-フェニル-
 2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、[5-（4-メチルフ
 エニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-（4
 -メトキシフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル
 20 、[5-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-
 イル]メチル、[5-（4-クロロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサ
 レン-4-イル]メチル、（2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メ
 チル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（
 5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-ブ
 25 ロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-イソブ
 ロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-ブチル
 -2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルのようなオキシジオキ
 ソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」；フタリジル、ジメチル

フタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」；フェニル、イン
ダニルのような「アリール基」；前記の「低級アルキル基」；前記の「アルキルチ
オ基」；カルボキシ基メチルのような「カルボキシ基アルキル基」、又は、フェニ
ルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」である。

- 5 本発明の化合物（I）は、分子中の不斉炭素原子に基づく光学異性体（ジアス
テレオマーを含む）が存在し、又、環構造に基づく幾何異性体が存在する場合が
あるが、これらの各異性体も本発明に含まれる。

- 「その薬理学上許容される塩」とは、本発明の化合物（I）は、塩にすること
ができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、
10 カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム
塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケ
ル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、*t*-オクチルア
ミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシ
ンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニ
15 ジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、
N, *N*'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、
ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テ
トラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のよう
な有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩の
20 ようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機
酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン
酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンス
ルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマール酸塩、
コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、
25 グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパ
ラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができ、更に好適には、無機酸塩で
ある。

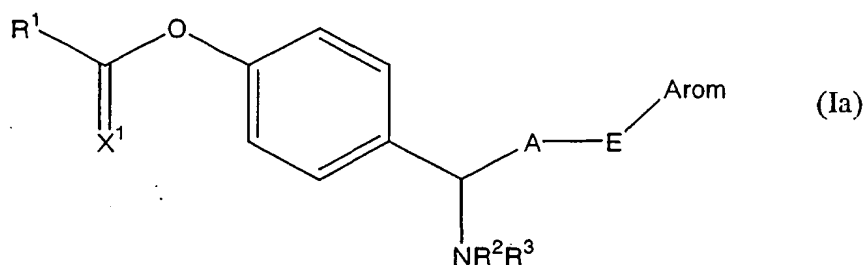
なお、本発明の化合物（I）は、水和物としても存在することができる。

一般式 (I) における好適な化合物として、以下の表 1 乃至表 5 に示す化合物を具体的に例示する。但し、本発明の化合物は、これらに限定されるものではない。

下記表 1 乃至表 5 における、略号の意味は以下のとおりである。即ち、

- 5 Ac はアセチル基を表し、
iBu は i-ブチル基を表し、
Car はカルバモイル基を表し、
diMeCar は N,N-ジメチルカルバモイル基を表し、
diMeTcr は N,N-ジメチルチオカルバモイル基を表し、
10 diEtCar は N,N-ジエチルカルバモイル基を表し、
diPrCar は N,N-ジイソプロピルカルバモイル基を表し、
MeEtCar は N-メチル-N-エチルカルバモイル基を表し、
Et はエチル基を表し、
Me はメチル基を表し、
15 diMeN はジメチルアミノ基を表し、
MeEtN はメチルエチルアミノ基を表し、
MeOCO はメトキシカルボニル基を表し、
Mor はモルホリノ基を表し、
Mldo はメチレンジオキシ基を表し、
20 pentaFPh は、ペンタフルオロフェニル基を表し、
Ph はフェニル基を表し、
Pr はプロピル基を表し、
iPr はイソプロピル基を表し、
Py-2-yl はピリジン-2-イル基を表し、
25 Py-3-yl はピリジン-3-イル基を表し、
Py-4-yl はピリジン-4-イル基を表し、
Thi-3-yl はチオフェン-3-イル基を表す。

- 25 -



[表 1]

化合物 番号	R¹-(C=X¹)	R²R³N	A	E	Arom
5					
1-1	diMeCar	MeNH	(CH₂)₂	-	4-F-Ph
1-2	EtCar	MeNH	(CH₂)₂	-	4-F-Ph
1-3	EtCar	MeNH	(CH₂)₂	-	4-MeO-Ph
1-4	Ac	MeNH	(CH₂)₂	-	4-F-Ph
10 1-5	tBu-(C=O)	MeNH	(CH₂)₂	-	4-F-Ph
1-6	diEtCar	MeNH	(CH₂)₂	-	4-F-Ph
1-7	diEtCar	MeNH	(CH₂)₂	O	4-Cl-Ph
1-8	diEtCar	MeNH	(CH₂)₂	O	3-Cl-Ph
1-9	diPrCar	MeNH	(CH₂)₂	-	4-F-Ph
15 1-10	MeEtCar	MeNH	(CH₂)₂	O	4-Cl-Ph
1-11	Mor-(C=O)	MeNH	(CH₂)₂	-	4-F-Ph
1-12	diMeTcr	MeNH	(CH₂)₂	-	4-F-Ph
1-13	diMeCar	MeNH	(CH₂)₂	-	4-Cl-Ph
1-14	diMeCar	MeNH	(CH₂)₂	-	4-CF₃-Ph
20 1-15	diMeCar	MeNH	(CH₂)₂	-	4-MeO-Ph
1-16	diMeCar	diMeN	(CH₂)₂	-	4-MeO-Ph
1-17	diMeCar	MeNH	(CH₂)₂	-	3-MeO-4-MeO-Ph
1-18	diMeCar	MeNH	(CH₂)₂	-	3,4-Mtdo-Ph

- 26 -

	1-19	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	4-NO ₂ -Ph
	1-20	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	3-F-4-F-Ph
	1-21	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	-	4-F-Ph
	1-22	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	-	4-Cl-Ph
5	1-23	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	-	4-NO ₂ -Ph
	1-24	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	-	3-F-4-F-Ph
	1-25	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₃	-	4-F-Ph
	1-26	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₃	-	4-Cl-Ph
	1-27	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₃	-	4-NO ₂ -Ph
10	1-28	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₃	-	3-F-4-F-Ph
	1-29	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₃	-	4-F-Ph
	1-30	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₃	-	4-Cl-Ph
	1-31	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₃	-	4-NO ₂ -Ph
	1-32	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₃	-	3-F-4-F-Ph
15	1-33	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	4-F-Ph
	1-34	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	4-Cl-Ph
	1-35	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	1-36	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	3-F-4-F-Ph
	1-37	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	4-F-Ph
20	1-38	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	4-Cl-Ph
	1-39	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	1-40	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	3-F-4-F-Ph
	1-41	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	4-F-Ph
	1-42	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph
25	1-43	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
	1-44	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	3-F-4-F-Ph
	1-45	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-F-Ph
	1-46	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph

- 27 -

	1-47	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
	1-48	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	3-F-4-F-Ph
	1-49	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	4-F-Ph
	1-50	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	4-Cl-Ph
5	1-51	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	3-F-Ph
	1-52	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	3-Cl-Ph
	1-53	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	4-NO ₂ -Ph
	1-54	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	3-F-4-F-Ph
	1-55	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	4-F-Ph
10	1-56	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	4-Cl-Ph
	1-57	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	4-NO ₂ -Ph
	1-58	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	3-F-4-F-Ph
	1-59	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NAc	4-Cl-Ph
	1-60	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NAc	3-F-Ph
15	1-61	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NAc	4-NO ₂ -Ph
	1-62	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NAc	4-Cl-Ph
	1-63	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NAc	3-F-Ph
	1-64	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NAc	4-NO ₂ -Ph
	1-65	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
20	1-66	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	1-67	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
	1-68	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	3-F-Ph
	1-69	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	4-Cl-Ph
	1-70	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	3-NO ₂ -Ph
25	1-71	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	1-72	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	3-F-4-F-Ph
	1-73	diMeCar	PrNH	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
	1-74	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	Ph

- 28 -

	1-75	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
	1-76	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-F-Ph
	1-77	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	2-F-Ph
	1-78	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-Cl-Ph
5	1-79	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-Cl-Ph
	1-80	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-Ph
	1-81	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-Br-Ph
	1-82	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-Me-Ph
	1-83	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-Me-Ph
10	1-84	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	2-Me-Ph
	1-85	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-CF ₃ -Ph
	1-86	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-MeO-Ph
	1-87	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-MeO-Ph
	1-88	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	2-MeO-Ph
15	1-89	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-Ac-Ph
	1-90	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-Ac-Ph
	1-91	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-CN-Ph
	1-92	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	1-93	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	2-NO ₂ -Ph
20	1-94	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-NO ₂ -Ph
	1-95	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-NH ₂ -Ph
	1-96	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-NH ₂ -Ph
	1-97	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-AcNH-Ph
	1-98	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-AcNH-Ph
25	1-99	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-COOH-Ph
	1-100	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3, 4-Mido-Ph
	1-101	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	2-F-4-F-Ph
	1-102	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-F-4-F-Ph

	1-103	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-5-F-Ph
	1-104	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-Cl-Ph
	1-105	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
	1-106	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
5	1-107	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-Cl-Ph
	1-108	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	1-109	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-F-Ph
	1-110	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-Cl-Ph
	1-111	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-F-Ph
10	1-112	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-Cl-Ph
	1-113	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
	1-114	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Me-Ph
	1-115	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
	1-116	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
15	1-117	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-5-F-Ph
	1-118	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-3-F-5-F-Ph
	1-119	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-3-yl
	1-120	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	5-Cl-Py-3-yl
	1-121	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Py-3-yl
20	1-122	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-Me-Py-3-yl
	1-123	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-2-yl
	1-124	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-Cl-Py-2-yl
	1-125	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
	1-126	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
25	1-127	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-4-yl
	1-128	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
	1-129	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Thi-3-yl
	1-130	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-MeOCO-Thi-3-yl

- 30 -

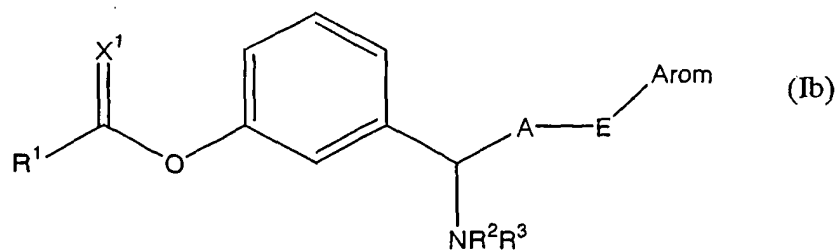
	1-131	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Ph
	1-132	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	1-133	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
	1-134	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-Ph
5	1-135	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
	1-136	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
	1-137	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-Ph
	1-138	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Br-Ph
	1-139	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Me-Ph
10	1-140	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-Ph
	1-141	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Ph
	1-142	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-CF ₃ -Ph
	1-143	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-MeO-Ph
	1-144	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-MeO-Ph
15	1-145	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-MeO-Ph
	1-146	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Ac-Ph
	1-147	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Ac-Ph
	1-148	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-CN-Ph
	1-149	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
20	1-150	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Ph
	1-151	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph
	1-152	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-NH ₂ -Ph
	1-153	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NH ₂ -Ph
	1-154	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-AcNH-Ph
25	1-155	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-AcNH-Ph
	1-156	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-COOH-Ph
	1-157	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3,4-Mido-Ph
	1-158	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-F-Ph

- 31 -

	1-159	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph
	1-160	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-5-F-Ph
	1-161	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-Cl-Ph
	1-162	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
5	1-163	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
	1-164	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-Cl-Ph
	1-165	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	1-166	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-F-Ph
	1-167	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-Cl-Ph
10	1-168	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-F-Ph
	1-169	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-Cl-Ph
	1-170	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
	1-171	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Me-Ph
	1-172	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
15	1-173	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
	1-174	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-5-F-Ph
	1-175	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-3-F-5-F-Ph
	1-176	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-3-yl
	1-177	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	5-Cl-Py-3-yl
20	1-178	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Py-3-yl
	1-179	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-Me-Py-3-yl
	1-180	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-2-yl
	1-181	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-Cl-Py-2-yl
	1-182	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
25	1-183	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
	1-184	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-4-yl
	1-185	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
	1-186	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Thi-3-yl

- 32 -

	1-187	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-MeOCO-Thi-3-yl
	1-188	diMeCar	MeEtN	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	1-189	diMeCar	MeEtN	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	1-190	diMeCar	MeEtN	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
5	1-191	diMeCar	MeEtN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph
	1-192	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₃	0	4-F-Ph
	1-193	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₃	0	4-Cl-Ph
	1-194	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₃	0	4-NO ₂ -Ph
	1-195	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
10	1-196	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
	1-197	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	S	2-F-4-NO ₂ -Ph
	1-198	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	2-F-4-NO ₂ -Ph
	1-199	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	4-MeS-Ph
	1-200	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-MeS-Ph
15	1-201	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	S	4-MeS-Ph
	1-202	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-MeS-Ph
	1-203	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	pentaFPh
	1-204	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	pentaFPh
	1-205	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	naphtalene-1-yl
20	1-206	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	quinoline-6-yl
	1-207	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	naphtalene-2-yl



[表 2]

化合物 番号	R ¹ -(C=X ¹)	R ² R ³ N	A	E	Arom
5					
2-1	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	4-F-Ph
2-2	EtCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
2-3	EtCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	4-MeO-Ph
2-4	Ac	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
10 2-5	tBu-(C=O)	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
2-6	diEtCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
2-7	diEtCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	4-Cl-Ph
2-8	diEtCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	3-Cl-Ph
2-9	diPrCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
15 2-10	MeEtCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	4-Cl-Ph
2-11	Mor-(C=O)	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
2-12	diMeTcr	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
2-13	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	4-Cl-Ph
2-14	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	4-CF ₃ -Ph
20 2-15	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	4-MeO-Ph
2-16	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	-	4-MeO-Ph
2-17	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	3-MeO-4-MeO-Ph
2-18	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	3,4-Mido-Ph
2-19	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	4-NO ₂ -Ph
25 2-20	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	-	3-F-4-F-Ph
2-21	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	-	4-F-Ph
2-22	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	-	4-Cl-Ph
2-23	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	-	4-NO ₂ -Ph

- 34 -

	2-24	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	-	3-F-4-F-Ph
	2-25	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₃	-	4-F-Ph
	2-26	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₃	-	4-Cl-Ph
	2-27	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₃	-	4-NO ₂ -Ph
5	2-28	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₃	-	3-F-4-F-Ph
	2-29	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₃	-	4-F-Ph
	2-30	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₃	-	4-Cl-Ph
	2-31	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₃	-	4-NO ₂ -Ph
	2-32	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₃	-	3-F-4-F-Ph
10	2-33	diMeCar	MeNH	CH ₂	O	4-F-Ph
	2-34	diMeCar	MeNH	CH ₂	O	4-Cl-Ph
	2-35	diMeCar	MeNH	CH ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	2-36	diMeCar	MeNH	CH ₂	O	3-F-4-F-Ph
	2-37	diMeCar	diMeN	CH ₂	O	4-F-Ph
15	2-38	diMeCar	diMeN	CH ₂	O	4-Cl-Ph
	2-39	diMeCar	diMeN	CH ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	2-40	diMeCar	diMeN	CH ₂	O	3-F-4-F-Ph
	2-41	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	4-F-Ph
	2-42	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph
20	2-43	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
	2-44	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	3-F-4-F-Ph
	2-45	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-F-Ph
	2-46	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph
	2-47	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
25	2-48	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	3-F-4-F-Ph
	2-49	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	4-F-Ph
	2-50	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	4-Cl-Ph
	2-51	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	3-F-Ph

- 35 -

	2-52	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	3-Cl-Ph
	2-53	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	4-NO ₂ -Ph
	2-54	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	3-F-4-F-Ph
	2-55	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	4-F-Ph
5	2-56	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	4-Cl-Ph
	2-57	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	4-NO ₂ -Ph
	2-58	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	3-F-4-F-Ph
	2-59	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NAc	4-Cl-Ph
	2-60	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NAc	3-F-Ph
10	2-61	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NAc	4-NO ₂ -Ph
	2-62	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NAc	4-Cl-Ph
	2-63	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NAc	3-F-Ph
	2-64	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NAc	4-NO ₂ -Ph
	2-65	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
15	2-66	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	2-67	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
	2-68	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	3-F-Ph
	2-69	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	4-Cl-Ph
	2-70	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	3-NO ₂ -Ph
20	2-71	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	2-72	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	O	3-F-4-F-Ph
	2-73	diMeCar	PrNH	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
	2-74	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	Ph
	2-75	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
25	2-76	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-F-Ph
	2-77	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	2-F-Ph
	2-78	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	4-Cl-Ph
	2-79	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	O	3-Cl-Ph

- 36 -

	2-80	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-Ph
	2-81	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Br-Ph
	2-82	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Me-Ph
	2-83	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-Ph
5	2-84	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Ph
	2-85	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-CF ₃ -Ph
	2-86	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-MeO-Ph
	2-87	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-MeO-Ph
	2-88	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-MeO-Ph
10	2-89	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Ac-Ph
	2-90	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Ac-Ph
	2-91	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-CN-Ph
	2-92	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	2-93	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Ph
15	2-94	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph
	2-95	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-NH ₂ -Ph
	2-96	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-NH ₂ -Ph
	2-97	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-AcNH-Ph
	2-98	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-AcNH-Ph
20	2-99	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-COOH-Ph
	2-100	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3, 4-Mido-Ph
	2-101	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-F-Ph
	2-102	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph
	2-103	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-5-F-Ph
25	2-104	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-Cl-Ph
	2-105	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
	2-106	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
	2-107	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-Cl-Ph

- 37 -

	2-108	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	2-109	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-F-Ph
	2-110	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-Cl-Ph
	2-111	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-F-Ph
5	2-112	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-Cl-Ph
	2-113	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
	2-114	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Me-Ph
	2-115	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
	2-116	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
10	2-117	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-5-F-Ph
	2-118	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-3-F-5-F-Ph
	2-119	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-3-yl
	2-120	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	5-Cl-Py-3-yl
	2-121	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Py-3-yl
15	2-122	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-Me-Py-3-yl
	2-123	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-2-yl
	2-124	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-Cl-Py-2-yl
	2-125	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
	2-126	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
20	2-127	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-4-yl
	2-128	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
	2-129	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Thi-3-yl
	2-130	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-MeOCO-Thi-3-yl
	2-131	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Ph
25	2-132	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	2-133	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
	2-134	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-Ph
	2-135	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph

- 38 -

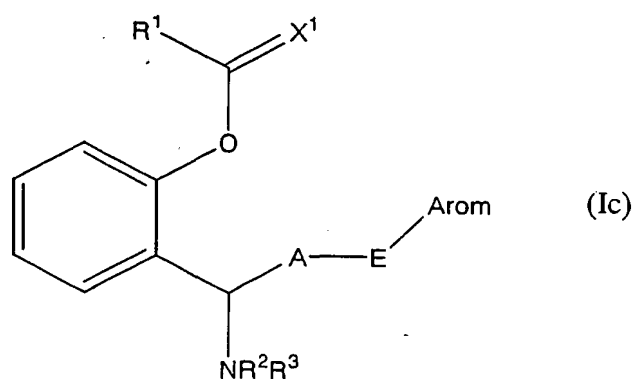
	2-136	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
	2-137	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-Ph
	2-138	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Br-Ph
	2-139	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Me-Ph
5	2-140	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-Ph
	2-141	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Ph
	2-142	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-CF ₃ -Ph
	2-143	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-MeO-Ph
	2-144	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-MeO-Ph
10	2-145	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-MeO-Ph
	2-146	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Ac-Ph
	2-147	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Ac-Ph
	2-148	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-CN-Ph
	2-149	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
15	2-150	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Ph
	2-151	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph
	2-152	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-NH ₂ -Ph
	2-153	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NH ₂ -Ph
	2-154	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-AcNH-Ph
20	2-155	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-AcNH-Ph
	2-156	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-COOH-Ph
	2-157	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3,4-Mtdo-Ph
	2-158	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-F-Ph
	2-159	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph
25	2-160	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-5-F-Ph
	2-161	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-Cl-Ph
	2-162	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
	2-163	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph

- 39 -

	2-164	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-Cl-Ph
	2-165	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	2-166	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-F-Ph
	2-167	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-Cl-Ph
5	2-168	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-F-Ph
	2-169	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-Cl-Ph
	2-170	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
	2-171	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Me-Ph
	2-172	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
10	2-173	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
	2-174	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-5-F-Ph
	2-175	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-3-F-5-F-Ph
	2-176	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-3-yl
	2-177	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	5-Cl-Py-3-yl
15	2-178	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Py-3-yl
	2-179	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-Me-Py-3-yl
	2-180	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-2-yl
	2-181	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-Cl-Py-2-yl
	2-182	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
20	2-183	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
	2-184	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-4-yl
	2-185	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
	2-186	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Thi-3-yl
	2-187	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-MeOCO-Thi-3-yl
25	2-188	diMeCar	MeEtN	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	2-189	diMeCar	MeEtN	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	2-190	diMeCar	MeEtN	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
	2-191	diMeCar	MeEtN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph

- 40 -

	2-192	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₃	0	4-F-Ph
	2-193	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₃	0	4-Cl-Ph
	2-194	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₃	0	4-NO ₂ -Ph
	2-195	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
5	2-196	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
	2-197	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	S	2-F-4-NO ₂ -Ph
	2-198	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	2-F-4-NO ₂ -Ph
	2-199	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	4-MeS-Ph
	2-200	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-MeS-Ph
10	2-201	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	S	4-MeS-Ph
	2-202	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-MeS-Ph
	2-203	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	pentaFPh
	2-204	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	pentaFPh
	2-205	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	naphthalene-1-yl
15	2-206	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	quinoline-6-yl
	2-207	diMeCar	MeHN	(CH ₂) ₂	0	naphthalene-2-yl



[表 3]

20

化合物	R ¹ -(C=X ¹)	R ² R ³ N	A	E	Arom
-----	-------------------------------------	---------------------------------	---	---	------

番号

	3-1	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	3-2	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
5	3-3	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	3-4	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
	3-5	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
	3-6	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph
	3-7	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
10	3-8	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph
	3-9	diMeCar	PrNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	3-10	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Ph
	3-11	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	3-12	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
15	3-13	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-Ph
	3-14	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
	3-15	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
	3-16	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-Ph
	3-17	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Br-Ph
20	3-18	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Me-Ph
	3-19	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-Ph
	3-20	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Ph
	3-21	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-CF ₃ -Ph
	3-22	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-MeO-Ph
25	3-23	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-MeO-Ph
	3-24	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-MeO-Ph
	3-25	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Ac-Ph
	3-26	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Ac-Ph

- 42 -

	3-27	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-CN-Ph
	3-28	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	3-29	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Ph
	3-30	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph
5	3-31	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-NH ₂ -Ph
	3-32	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-NH ₂ -Ph
	3-33	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-AcNH-Ph
	3-34	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-AcNH-Ph
	3-35	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-COOH-Ph
10	3-36	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3,4-Mtdo-Ph
	3-37	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-F-Ph
	3-38	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph
	3-39	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-5-F-Ph
	3-40	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-Cl-Ph
15	3-41	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
	3-42	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
	3-43	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-Cl-Ph
	3-44	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	3-45	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-F-Ph
20	3-46	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-Cl-Ph
	3-47	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-F-Ph
	3-48	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-Cl-Ph
	3-49	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
	3-50	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Me-Ph
25	3-51	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
	3-52	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
	3-53	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-5-F-Ph
	3-54	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-3-F-5-F-Ph

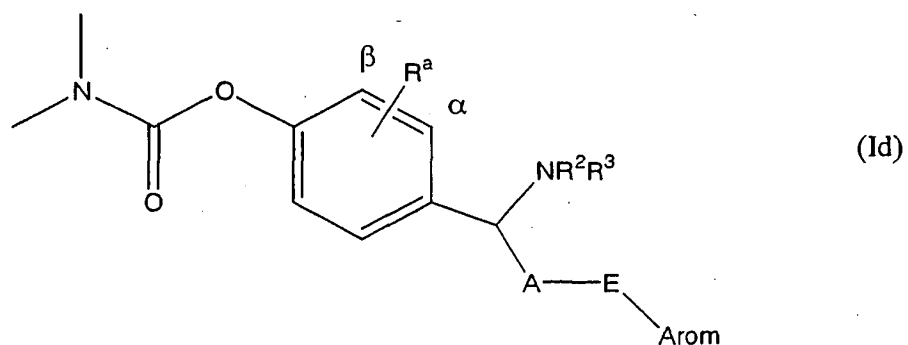
- 43 -

	3-55	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-3-yl
	3-56	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	5-Cl-Py-3-yl
	3-57	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Py-3-yl
	3-58	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-Me-Py-3-yl
5	3-59	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-2-yl
	3-60	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-Cl-Py-2-yl
	3-61	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
	3-62	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
	3-63	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-4-yl
10	3-64	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
	3-65	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Thi-3-yl
	3-66	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-MeOCO-Thi-3-yl
	3-67	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Ph
	3-68	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
15	3-69	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
	3-70	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-Ph
	3-71	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
	3-72	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
	3-73	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-Ph
20	3-74	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Br-Ph
	3-75	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Me-Ph
	3-76	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-Ph
	3-77	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Ph
	3-78	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-CF ₃ -Ph
25	3-79	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-MeO-Ph
	3-80	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-MeO-Ph
	3-81	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-MeO-Ph
	3-82	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Ac-Ph

	3-83	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Ac-Ph
	3-84	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-CN-Ph
	3-85	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	3-86	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Ph
5	3-87	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph
	3-88	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-NH ₂ -Ph
	3-89	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NH ₂ -Ph
	3-90	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-AcNH-Ph
	3-91	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-AcNH-Ph
10	3-92	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-COOH-Ph
	3-93	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3, 4-Mido-Ph
	3-94	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-F-Ph
	3-95	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph
	3-96	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-5-F-Ph
15	3-97	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-Cl-Ph
	3-98	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
	3-99	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
	3-100	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-Cl-Ph
	3-101	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
20	3-102	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-F-Ph
	3-103	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-Cl-Ph
	3-104	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-F-Ph
	3-105	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-Cl-Ph
	3-106	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
25	3-107	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Me-Ph
	3-108	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
	3-109	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
	3-110	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-5-F-Ph

- 45 -

	3-111	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-3-F-5-F-Ph
	3-112	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-3-yl
	3-113	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	5-Cl-Py-3-yl
	3-114	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Py-3-yl
5	3-115	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-Me-Py-3-yl
	3-116	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-2-yl
	3-117	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-Cl-Py-2-yl
	3-118	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
	3-119	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
10	3-120	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-4-yl
	3-121	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
	3-122	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Thi-3-yl
	3-123	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-MeOCO-Thi-3-yl



15

[表 4]

化合物 番号	R ^a	R ²	R ³	A	E	Arom
-----------	----------------	----------------	----------------	---	---	------

20

4-1	α-Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
-----	------	---	----	---------------------------------	---	--------

	4-2	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	4-3	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-Cl-Ph
	4-4	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	3-F-Ph
	4-5	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	3-Cl-Ph
5	4-6	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-SMe-Ph
	4-7	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-3-Me-Ph
	4-8	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-9	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-4-F-Ph
	4-10	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	3-Me-4-Cl-Ph
10	4-11	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
	4-12	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	4-13	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-Cl-Ph
	4-14	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	3-F-Ph
	4-15	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	3-Cl-Ph
15	4-16	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-SMe-Ph
	4-17	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-3-Me-Ph
	4-18	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-19	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-4-F-Ph
	4-20	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	3-Me-4-Cl-Ph
20	4-21	α -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
	4-22	α -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	4-23	α -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	O	4-Cl-Ph
	4-24	α -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	O	3-F-Ph
	4-25	α -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	O	3-Cl-Ph
25	4-26	α -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	O	4-SMe-Ph
	4-27	α -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-3-Me-Ph
	4-28	α -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-29	α -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-4-F-Ph

	4-30	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-31	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	4-32	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	4-33	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5	4-34	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	4-35	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	4-36	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	4-37	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	4-38	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
10	4-39	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	4-40	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-41	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	4-42	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	4-43	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
15	4-44	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	4-45	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	4-46	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	4-47	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	4-48	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
20	4-49	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	4-50	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-51	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	4-52	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	4-53	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
25	4-54	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	4-55	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	4-56	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	4-57	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph

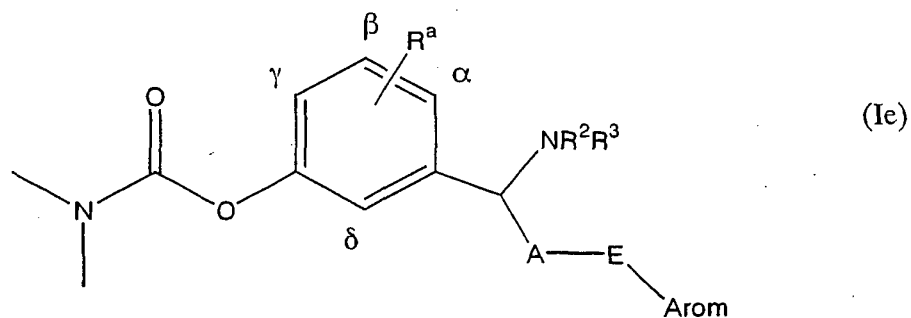
	4-58	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-59	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	4-60	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-61	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
5	4-62	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
	4-63	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
	4-64	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
	4-65	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
	4-66	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
10	4-67	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
	4-68	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-69	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
	4-70	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
	4-71	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-F-Ph
15	4-72	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-NO ₂ -Ph
	4-73	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-Cl-Ph
	4-74	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-F-Ph
	4-75	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Cl-Ph
	4-76	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-SMe-Ph
20	4-77	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	4-78	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-79	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-F-Ph
	4-80	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-81	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
25	4-82	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	4-83	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	4-84	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	4-85	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph

	4-86	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	4-87	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	4-88	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-89	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5	4-90	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-91	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	4-92	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	4-93	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	4-94	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
10	4-95	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	4-96	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	4-97	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	4-98	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-99	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
15	4-100	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-101	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
	4-102	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
	4-103	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
	4-104	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
20	4-105	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
	4-106	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
	4-107	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
	4-108	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-109	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
25	4-110	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
	4-111	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-F-Ph
	4-112	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-NO ₂ -Ph
	4-113	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-Cl-Ph

	4-114	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-F-Ph
	4-115	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Cl-Ph
	4-116	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-SMe-Ph
	4-117	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5	4-118	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-119	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-F-Ph
	4-120	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-121	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	4-122	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
10	4-123	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	4-124	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	4-125	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	4-126	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	4-127	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
15	4-128	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-129	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	4-130	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-131	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	4-132	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
20	4-133	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	4-134	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	4-135	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	4-136	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	4-137	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
25	4-138	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-139	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	4-140	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	4-141	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph

	4-142	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
	4-143	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph
	4-144	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-F-Ph
	4-145	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Cl-Ph
5	4-146	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-SMe-Ph
	4-147	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-3-Me-Ph
	4-148	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-149	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-F-Ph
	4-150	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Me-4-Cl-Ph
10	4-151	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-F-Ph
	4-152	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-NO ₂ -Ph
	4-153	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-Cl-Ph
	4-154	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-F-Ph
	4-155	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-Cl-Ph
15	4-156	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-SMe-Ph
	4-157	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-3-Me-Ph
	4-158	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	4-159	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-4-F-Ph
	4-160	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-Me-4-Cl-Ph

20



[表 5]

化合物 番号		R ^a	R ²	R ³	A	E	Arom
5	5-1	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	5-2	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	5-3	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
	5-4	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
	5-5	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
10	5-6	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-SMe-Ph
	5-7	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-8	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-9	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-10	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
15	5-11	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	5-12	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	5-13	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
	5-14	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
	5-15	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
20	5-16	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-SMe-Ph
	5-17	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-18	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-19	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-20	β -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
25	5-21	γ -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
	5-22	γ -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
	5-23	γ -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
	5-24	γ -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph

	5-25	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	5-26	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	5-27	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-28	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5	5-29	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-30	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	5-31	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
	5-32	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	5-33	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
10	5-34	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-35	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	5-36	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	5-37	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-38	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
15	5-39	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-40	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	5-41	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph	
	5-42	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph	
	5-43	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph	
20	5-44	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph	
	5-45	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph	
	5-46	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph	
	5-47	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph	
	5-48	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph	
25	5-49	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph	
	5-50	α -(CH ₂)-	H	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph	
	5-51	α -(CH ₂)-	Me	$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph	
	5-52	α -(CH ₂)-	Me	$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph	

	5-53	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-54	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-55	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	5-56	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5	5-57	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-58	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-59	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-60	$\alpha - (\text{CH}_2) -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	5-61	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
10	5-62	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	5-63	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-64	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-65	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	5-66	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
15	5-67	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-68	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-69	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-70	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	5-71	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
20	5-72	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	5-73	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-74	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-75	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	5-76	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
25	5-77	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-78	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-79	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-80	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph

	5-81	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
	5-82	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
	5-83	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
	5-84	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
5	5-85	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
	5-86	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
	5-87	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
	5-88	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-89	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
10	5-90	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
	5-91	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-F-Ph
	5-92	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-NO ₂ -Ph
	5-93	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-Cl-Ph
	5-94	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-F-Ph
15	5-95	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Cl-Ph
	5-96	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-SMe-Ph
	5-97	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-3-Me-Ph
	5-98	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-99	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-F-Ph
20	5-100	$\alpha - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Me-4-Cl-Ph
	5-101	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
	5-102	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
	5-103	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph
	5-104	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-Ph
25	5-105	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Cl-Ph
	5-106	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-SMe-Ph
	5-107	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-3-Me-Ph
	5-108	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph

	5-109	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-110	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	5-111	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	5-112	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
5	5-113	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-114	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-115	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	5-116	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	5-117	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
10	5-118	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-119	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-120	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	5-121	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
	5-122	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
15	5-123	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
	5-124	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
	5-125	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
	5-126	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
	5-127	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
20	5-128	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-129	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
	5-130	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
	5-131	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-F-Ph
	5-132	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-NO ₂ -Ph
25	5-133	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-Cl-Ph
	5-134	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-F-Ph
	5-135	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Cl-Ph
	5-136	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-SMe-Ph

	5-137	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-138	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-139	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-140	$\alpha - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5	5-141	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	5-142	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	5-143	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-144	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-145	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
10	5-146	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	5-147	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-148	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-149	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-150	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
15	5-151	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	5-152	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	5-153	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-154	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-155	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
20	5-156	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	5-157	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-158	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-159	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-160	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
25	5-161	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
	5-162	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
	5-163	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
	5-164	$\alpha - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph

	5-165	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Cl-Ph
	5-166	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-SMe-Ph
	5-167	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-3-Me-Ph
	5-168	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5	5-169	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-F-Ph
	5-170	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Me-4-Cl-Ph
	5-171	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-F-Ph
	5-172	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-NO ₂ -Ph
	5-173	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-Cl-Ph
10	5-174	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-F-Ph
	5-175	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-Cl-Ph
	5-176	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-SMe-Ph
	5-177	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-3-Me-Ph
	5-178	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
15	5-179	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-4-F-Ph
	5-180	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-Me-4-Cl-Ph
	5-181	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
	5-182	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
	5-183	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	4-Cl-Ph
20	5-184	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	3-F-Ph
	5-185	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	3-Cl-Ph
	5-186	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	4-SMe-Ph
	5-187	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-3-Me-Ph
	5-188	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
25	5-189	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	2-Cl-4-F-Ph
	5-190	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	O	3-Me-4-Cl-Ph
	5-191	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
	5-192	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph

	5-193	$\delta - (\text{CH}_2)_-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-194	$\delta - (\text{CH}_2)_-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-195	$\delta - (\text{CH}_2)_-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	5-196	$\delta - (\text{CH}_2)_-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5	5-197	$\delta - (\text{CH}_2)_-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-198	$\delta - (\text{CH}_2)_-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-199	$\delta - (\text{CH}_2)_-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-200	$\delta - (\text{CH}_2)_-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	5-201	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
10	5-202	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	5-203	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-204	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-205	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	5-206	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
15	5-207	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-208	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-209	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-210	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
	5-211	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
20	5-212	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	5-213	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-214	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-215	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
	5-216	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
25	5-217	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-218	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-219	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-220	$\delta - (\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph

- 60 -

	5-221	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
	5-222	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
	5-223	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
	5-224	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
5	5-225	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
	5-226	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
	5-227	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
	5-228	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-229	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
10	5-230	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
	5-231	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-F-Ph
	5-232	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-NO ₂ -Ph
	5-233	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-Cl-Ph
	5-234	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-F-Ph
15	5-235	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Cl-Ph
	5-236	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-SMe-Ph
	5-237	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-3-Me-Ph
	5-238	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-239	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-F-Ph
20	5-240	$\delta - (\text{CH}_2)_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Me-4-Cl-Ph
	5-241	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
	5-242	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
	5-243	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph
	5-244	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-Ph
25	5-245	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Cl-Ph
	5-246	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-SMe-Ph
	5-247	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-3-Me-Ph
	5-248	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph

	5-249	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-F-Ph
	5-250	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Me-4-Cl-Ph
	5-251	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
	5-252	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
5	5-253	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph
	5-254	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-Ph
	5-255	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Cl-Ph
	5-256	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-SMe-Ph
	5-257	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-3-Me-Ph
10	5-258	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-259	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-F-Ph
	5-260	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Me-4-Cl-Ph
	5-261	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
	5-262	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
15	5-263	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
	5-264	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
	5-265	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
	5-266	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
	5-267	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
20	5-268	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-269	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
	5-270	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
	5-271	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-F-Ph
	5-272	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-NO ₂ -Ph
25	5-273	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-Cl-Ph
	5-274	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-F-Ph
	5-275	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Cl-Ph
	5-276	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-SMe-Ph

	5-277	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-278	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-279	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-280	$\delta - (\text{CH}_2)_3 -$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5	5-281	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	5-282	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	5-283	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-284	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-285	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
10	5-286	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	5-287	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-288	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-289	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-290	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
15	5-291	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
	5-292	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
	5-293	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
	5-294	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
	5-295	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
20	5-296	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
	5-297	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
	5-298	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
	5-299	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
	5-300	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
25	5-301	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
	5-302	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
	5-303	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
	5-304	$\delta - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 -$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph

	5-305	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Cl-Ph
	5-306	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-SMe-Ph
	5-307	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-3-Me-Ph
	5-308	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5	5-309	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-F-Ph
	5-310	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Me-4-Cl-Ph
	5-311	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-F-Ph
	5-312	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-NO ₂ -Ph
	5-313	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-Cl-Ph
10	5-314	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-F-Ph
	5-315	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-Cl-Ph
	5-316	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-SMe-Ph
	5-317	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-3-Me-Ph
	5-318	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
15	5-319	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-4-F-Ph
	5-320	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-Me-4-Cl-Ph

上記例示化合物の内、好適な化合物は、化合物番号 1-1, 1-7, 1-8, 1-10, 1-13, 1-19, 1-23, 1-26, 1-33, 1-34, 1-35, 1-36, 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-45, 1-46, 1-47, 1-48, 1-49, 1-50, 1-51, 1-52, 1-53, 1-54, 1-55, 1-56, 1-57, 1-58, 1-59, 1-60, 1-61, 1-65, 1-66, 1-67, 1-68, 1-70, 1-71, 1-72, 1-74, 1-75, 1-76, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-83, 1-84, 1-85, 1-86, 1-87, 1-88, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-95, 1-96, 1-97, 1-98, 1-99, 1-100, 1-101, 1-102, 1-103, 1-104, 1-105, 1-106, 1-107, 1-108, 1-109, 1-110, 1-111, 1-112, 1-113, 1-114, 1-115, 1-116, 1-117, 1-118, 1-119, 1-120, 1-121, 1-122, 1-123, 1-124, 1-125, 1-126, 1-128, 1-129, 1-132, 1-133, 1-134, 1-135, 1-136, 1-137, 1-138, 1-142, 1-143, 1-144, 1-145, 1-146, 1-148, 1-149, 1-150, 1-151, 1-152, 1-153, 1-154, 1-155, 1-156, 1-157, 1-158, 1-160, 1-161, 1-162, 1-163, 1-165, 1-174, 1-180, 1-181, 1-182, 1-183, 1-187, 1-188, 1-189, 1-19

0, 1-191, 1-192, 1-193, 1-194, 1-195, 1-196, 1-199, 1-200, 1-203, 1-204, 1-205, 1-206, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-9, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-22, 2-24, 2-25, 2-26, 2-27, 2-41, 2-42, 2-43, 2-49, 2-51, 2-53, 2-65, 2-67, 2-73, 2-75, 2-76, 2-77, 2-78, 2-79, 2-80, 2-81, 2-82, 2-85, 2-86, 2-87, 2-88, 2-89, 5 2-90, 2-91, 2-92, 2-93, 2-94, 2-95, 2-96, 2-97, 2-98, 2-100, 2-101, 2-102, 2-103, 2-104, 2-105, 2-106, 2-107, 2-108, 2-109, 2-132, 2-133, 2-134, 2-135, 2-136, 2-137, 2-138, 2-142, 2-143, 2-144, 2-145, 2-146, 2-147, 2-148, 2-149, 2-150, 2-151, 2-152, 2-154, 2-155, 2-157, 2-158, 2-159, 2-160, 2-161, 2-167, 2-173, 2-192, 2-193, 2-194, 2-199, 2-200, 3-11, 3-12, 3-14, 3-15, 3-17, 3-21, 3-25, 3-26, 3-27, 3-28, 3-29, 10 3-30, 3-68, 3-69, 3-71, 3-72, 3-74, 3-78, 3-82, 3-83, 3-84, 3-85, 3-87, 3-88, 3-89, 3-90, 3-91, 4-2, 4-3, 4-6, 4-12, 4-13, 4-16, 4-52, 4-58, 4-60, 4-98, 4-132, 4-136, 4-139, 4-140, 5-73, 5-160 及び 5-300 の化合物であり、更に好適には、化合物番号 1-1, 1-7, 1-8, 1-10, 1-13, 1-19, 1-23, 1-26, 1-34, 1-39, 1-41, 1-42, 1-43, 1-45, 1-46, 1-47, 1-49, 1-50, 1-51, 1-52, 1-53, 1-59, 1-60, 1-61, 1-66, 1-67, 1-68, 1-70, 1-71, 1-72, 1-74, 1-75, 1-76, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-84, 1-85, 15 1-86, 1-87, 1-88, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-95, 1-96, 1-97, 1-98, 1-99, 1-101, 1-102, 1-103, 1-104, 1-105, 1-106, 1-107, 1-108, 1-109, 1-110, 1-111, 1-112, 1-113, 1-114, 1-115, 1-116, 1-117, 1-118, 1-119, 1-120, 1-121, 1-122, 1-123, 1-124, 1-125, 1-126, 1-128, 1-129, 1-132, 1-133, 1-134, 1-135, 1-136, 1-137, 1-142, 1-146, 1-149, 1-151, 1-156, 1-158, 1-159, 1-160, 1-165, 1-174, 1-180, 1-181, 1-182, 1-183, 1-187, 1-188, 1-189, 1-190, 1-191, 1-192, 1-193, 1-194, 1-195, 1-199, 1-200, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-9, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-22, 2-25, 2-26, 2-65, 2-67, 2-73, 2-75, 2-78, 2-79, 2-82, 2-86, 2-88, 2-92, 2-94, 2-104, 2-109, 2-132, 2-135, 2-136, 2-142, 2-149, 2-161, 2-167, 2-194, 2-199, 2-200, 4-2, 4-12, 4-60, 4-132 及び 4-139 の化合物であり、更により好適には、以下の化合物、 25

化合物番号 1-75: ジメチルカルバミン酸 4-〔3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル〕フェニル エステル、

化合物番号 1-76: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-フルオロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号 1-78: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル、

- 5 化合物番号 1-79: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-クロロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号 1-92: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-ニトロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル、

- 10 化合物番号 1-102: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号 1-104: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号 1-108: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (2-クロロ-4-ニトロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル、

- 15 化合物番号 1-132: ジメチルカルバミン酸 4- [1-ジメチルアミノ-3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル、

化合物番号 1-133: ジメチルカルバミン酸 4- [1-ジメチルアミノ-3- (3-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル、

- 20 化合物番号 1-135: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロフェノキシ) - 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号 1-136: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-クロロフェノキシ) - 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号 1-149: ジメチルカルバミン酸 4- [1-ジメチルアミノ-3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル、

- 25 化合物番号 1-159: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号 1-165: ジメチルカルバミン酸 4- [3- (2-クロロ-4-ニトロフェノキシ) - 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号 2-92: ジメチルカルバミン酸 3- [1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル、

化合物番号 2-149: ジメチルカルバミン酸 3- [1-ジメチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル、及び、

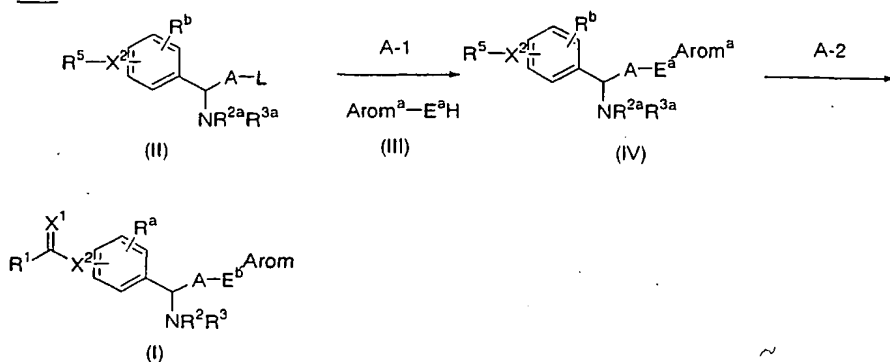
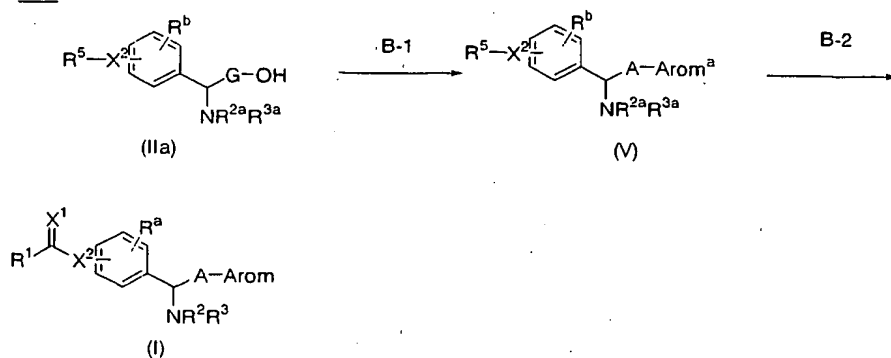
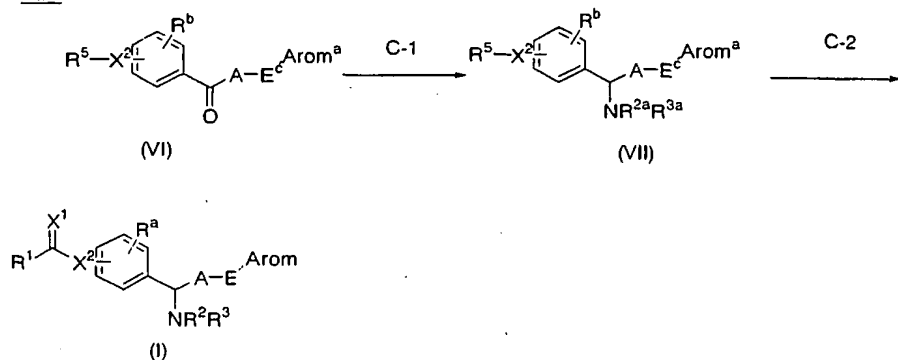
- 5 化合物番号 4-132: ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(4-ニトロフェノキシ)-エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルエステル、

である。

[発明の実施の形態]

- 10 本発明の化合物(I)は、以下に述べる A 法乃至 C 法によって得ることができる。

- 67 -

A法B法C法

上記において、 R^1 乃至 R^3 、 R^a 、 A 、 Arom 、 E 、 X^1 及び X^2 は前述と同意義を示し、 R^{2a} は、前述の R^2 、アリル基、又は、アミノ基の保護基を示し、 R^{3a} は、前述の R^3 か、又は、アミノ基の保護基を示し、 R^5 は、水素原子、水酸基の保護基又は式
 5 $\text{R}^1-\text{C}(=\text{X})$ -基（式中、 R^1 及び X は前述と同意義を示す。）を示し、 R^b は、前述の R^a 、水酸基、脱離基で置換された水酸基又は、ビニル基を示し、 Arom^a は、前述の Arom

か、又は、Arom 上のカルボキシ基、水酸基若しくはアミノ基が必要に応じて各々の官能基の保護基で保護されたものを示し、E^a は酸素原子、硫黄原子、式 - NH - 基、又は、式 - NQ - 基（式中、Q はアミノ基の保護基を表す。）を示し、E^b は、前述の E から単結合を除いたものを示し、E^c は単結合、酸素原子、硫黄原子、式 - NH - 基、又は、式 - NQ - 基（式中、Q はアミノ基の保護基を表す。）を示し、G

5 - NH - 基、又は、式 - NQ - 基（式中、Q はアミノ基の保護基を表す。）を示し、G は C₁-C₅ アルキレン基を示し、L は水酸基又は脱離基を示す。

R⁵ 及び Arom^a における水酸基の保護基とは、反応の際に安定してヒドロキシ基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば、前記「脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；前記「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；前記「シリル基」；前記「アルコキシメチル基」；前記「置換エチル基」；前記「アラルキル基」；前記「アルコキシカルボニル基」；前記「アルケニルオキシカルボニル基」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げる事ができる。

10

R^{2a}、R^{3a}、Arom^a 及び Q におけるアミノ基の保護基とは、反応の際に安定してアミノ基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば、前記「脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；前記「アルコキシカルボニル基」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」；前記「シリル基」；前記「アラルキル基」；N,N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン又は（5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンのようなシッフ塩基を形成する「置換されたメチレン基」；ベンゼンスルホニルのようなアリールスルホニル基、p-トルエンスルホニル、ペンタメチルベンゼンスルホニル、p-メトキシベンゼンスルホニル、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホニル又は 3-メトキシ-4-*t*-ブチルベンゼンスルホニルのような低級アルキル、低級アルコキシで置換されたアリールスルホニル基等の「芳香族スルホニル基」；メタンスルホニル又は *t*-ブチルスルホニルのようなアルキルスルホニル

15

20

25

基、トリフルオロメチルスルホニル、トリシリルエタンスルホニル又はベンジルスルホニルのようなハロゲン原子、シリル基、アリール基で置換されたアルキルスルホニル等の「脂肪族スルホニル基」を挙げる事ができる。

- 5 Arom^aにおけるカルボキシ基の保護基は、反応の際に安定してカルボキシ基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば前記「低級アルキル基」；前記「アルケニル基」；前記「アルキニル基」；前記「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」－「低級アルキル基」；前記「アラルキル基」；前記「シリル基」を挙げる事ができる。
- 10 R^b及びLにおける脱離基とは、求核試薬と反応して置換反応をするような官能基であれば特に限定はないが、そのような基としては、例えば、前記「ハロゲン原子」；メタンスルホニルオキシ又はエタンスルホニルオキシのような「低級アルキルスルホニルオキシ基」；トリフルオロメタンスルホニルオキシのような、「ハロゲン置換低級アルキルスルホニルオキシ基」；ベンゼンスルホニルオキシ
- 15 のようなアリールスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシのような低級アルキル化アリールスルホニルオキシ基、パラクロロベンゼンスルホニルオキシのようなハロゲン置換アリールスルホニルオキシ基等の「芳香族スルホニルオキシ基」を挙げる事ができる。

以下 A 法乃至 C 法の各工程について詳述する。

20 (A 法)

(A-I 工程)

- 本工程は、後述する D 法、E 法、H 法、I 法又は J 法によって得られるか、公知であるか、又は、公知の化合物から容易に得られる化合物(II)と、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(III)とを塩基の存在下、反応させ、
- 25 化合物(IV)を製造する工程である。

本工程は、E^aが酸素原子又は硫黄原子である場合に化合物(II)と化合物(III)がエーテルを形成する反応による(A-1a 反応)か、又は、E^aがアミノ基である場合に化合物(II)と化合物(III)がアミンを形成する反応により(A-1b 反応)行わ

れる。

(A-1a 反応)

- 本反応は<方法 1> (α) 化合物(III)の水酸基にアルキル又はアリールスルホニルハライド(好適には、メタンスルホニルクロリド)を反応させた後、(β) 化合物(II)と塩基存在下縮合させるか、<方法 2>化合物(III)と化合物(II)をブルティン・ケミカル・ソサイアティ・ジャパン、第 40 巻、2380 頁(1967 年) [Bull. Chem. Soc. Jap., 40, 2380 (1967).] に記載の光延反応に従い、縮合させることによって達成される。

<方法 1>

- 10 (α) 水酸基とスルホニルハライドの反応

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類があげられ、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

- 15 使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、イソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミンである。

- 20 反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-20乃至50℃であり、好適には0乃至25℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至10時間であり、好適には10分乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。

- 25 例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。本工程の目的化合

物は、精製することなく次工程に用いることができる。

(β) 化合物 (II) との縮合

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメ
5 トキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのよう
なニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、
ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、ス
ルホランのようなスルホキシド類があげられ、好適にはアミド類（特にジメチル
ホルムアミド）である。

- 10 使用される塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水
酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水素化リチウム、水素化ナトリ
ウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；メチルリチウム、エ
チルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或は、リチウム
ジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド又はリチウムビス（ト
15 リメチルシリル）アミドのようなリチウムアルキルアミド類であり得、好適には、
金属水素化物類（特に水素化ナトリウム）である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、0乃至180℃であ
り、好適には0乃至50℃である。

- 20 反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1乃至2
4時間であり、好適には2乃至12時間である。

- 反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。
例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、
エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を
水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することに
25 よって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば
再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

<方法2>

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれ

ば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類又はエーテル類であり、更に好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ C_1-C_6 アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ C_6-C_{10} アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、 C_1-C_4 アルキルを置換基として有してもよいトリ C_6-C_{10} アリールホスフィンであり得、好適にはトリ C_1-C_6 アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリ C_6-C_{10} アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリ C_6-C_{10} アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン）である。

使用されるアゾ化合物は、例えばアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジ- C_1-C_4 アルキルであり得、好適にはアゾジカルボン酸ジエチルである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分間乃至

24時間であり、好適には10分間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合にはそれを濾去し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、
5 再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-1b 反応)

本反応は(A-1a 反応)の<方法 1>と同様に行われる。

(A-2 工程)

本工程は、A-1 工程で得られた化合物(IV)に、必要に応じて、保護基の脱保護反応(A-2a 反応)、アミンのN-アルキル化反応(A-2b 反応)、水酸基のカルバ
10 モイル化反応(A-2c 反応)及び、環化反応(A-2d 反応)を行い、化合物(I)を製造する工程である。

(A-2a 反応)

アミノ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の
15 技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

アミノ基の保護基が、t-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基又はp-メトキシベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

20 使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロ
25 ロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸

- メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランの
5 ようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエステル類（特に酢酸エチル）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）である。
- 10 反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常－20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至80℃である。
- 反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分間乃至20時間であり、好適には1時間乃至10時間である。
- 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。
- 15 例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。
- 20 尚、アミノ基の保護基がt-ブトキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することができる。
- 使用されるシリル化合物は、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートであり、
25 使用されるルイス酸は、例えば、塩化アルミニウムである。
- 使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素の

ようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或は、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン又はクロロホルム）或はニトリル類（特にアセトニトリル）である。

- 5 反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 -20°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常10分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。

- 10 例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって、
15 更に精製できる。

- アミノ基の保護基が、アリルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中、1乃至3当量の2-エチルヘキサン酸カリ、マロン酸メチル、ジメドン又は水素化トリブチル錫存在下、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム又は塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）と反応させることにより除去することができる。
20

- 使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或は、酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類であり得、好適には、
25 ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）又はエステル類（特に酢酸エチル）である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常 -10°C 乃至 80°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。

反応時間は原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常 30 分間乃至 24 時間であり、好適には 1 時間乃至 8 時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、パラジウム触媒を濾去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

- 10 水酸基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは上記溶媒と水とを任意に混合した混合溶媒であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール）、アルコール類と水との混合溶媒である。

使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素又は水酸化パラジウム-炭素である。

本工程は反応を効果的に行わせるために酸を加えることができる。使用される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸のような鉱酸またはピクリン酸、ギ酸、酢

酸、プロピオン酸トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のような有機酸であり得、好適には酢酸である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

- 5 反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至24時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去した後、濾液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

- 10 カルボキシ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

カルボキシ基の保護基として、低級アルキル基又はアリール基を使用した場合には、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

- 15 酸としては、塩酸、硫酸、燐酸、臭化水素酸が用いられ、塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は濃アンモニア-メタノール溶液が用いられる。

- 20 尚、塩基による加水分解では異性化が起こることがある。

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、水又はメタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

- 25 反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

カルボキシ基の保護基がジフェニルメチルのようなジアリール置換メチル基

である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

使用される溶媒としては、アニソールのような芳香族炭化水素類が好ましく、使用される酸としては、トリフルオロ酢酸のような弗化有機酸が用いられる。

- 反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒、使用される酸等により異なるが、
5 通常は室温で30分乃至10時間実施される。

カルボキシ基の保護基がアラルキル基又はハロゲン低級アルキル基である場合には、通常、溶媒中、還元により除去される。

- 還元方法としては、カルボキシ基の保護基がハロゲン低級アルキル基である場合には、亜鉛-酢酸のような化学的還元による方法が好適であり、アラルキル基
10 である場合には、パラジウム炭素、白金のような触媒を用い接触還元による方法を行なうか、又は硫化カリウム、硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物を用いて、化学的還元による方法により実施される。

- 使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸のような脂肪酸又はこれらの有機溶媒と水との混合
15 溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び還元方法等により異なるが、通常は0℃乃至室温付近で、5分乃至12時間実施される。

- カルボキシ基の保護基がアルコキシメチル基である場合には、通常、溶媒中、
20 酸で処理することにより除去される。

使用される酸としては、通常ブレンステッド酸として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には塩酸、硫酸のような無機酸又は酢酸、パラトルエンスルホン酸のような有機酸である。

- 使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、
25 メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸の種類等により異なるが、通常は0℃乃至50℃で、10分乃至18時間実施される。

尚、カルボキシ基の保護基の除去を常法に従い、アンモニア処理により行なうと、アミド化することもできる。

又、所望により、常法に従って、上記生成したカルボン酸を、水と酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒との混合溶媒に溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液のようなアルカリ金属炭酸塩若しくは重炭酸塩水溶液を、0℃乃至室温下に加え、次いで、pH7付近とし析出した沈殿を濾取することによりアルキル金属塩を製造することができる。

更に、このようにして製造した塩、又は上記カルボン酸を、溶媒（好適には、テトラヒドロフランのようなエーテル類又はN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロトリアミド、トリエチルホスフェートのような極性溶媒類）中、2当量の塩基（好適には、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミンのような有機塩基、ナトリウムヒドリドのような水素化アルカリ金属塩類又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩若しくは重炭酸塩）と反応させ、これにアセトキシメチルクロリド、プロピオニルオキシメチルブロミドのような脂肪族アシルオキシメチルハライド類、1-メトキシカルボニルオキシエチルクロリド、1-エトキシカルボニルオキシエチルイオダイドのような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチルハライド類、フタリジルハライド類又は（2-オキソ-5-メチル-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルハライド類を反応させることにより、生体内で加水分解されやすいカルボキシ基の保護基で再び保護されたエステル体を製造することができる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び反応試薬の種類により異なるが、通常、0℃乃至100℃で、0.5乃至10時間実施される。

（A-2b 反応）

アミンのN-アルキル化はアルキルカルボニル化合物と還元剤の組合せ＜方法1＞か、塩基の存在下、ハロゲン化アルキルと反応させる＜方法2＞ことにより達成される。

＜方法1＞

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されず、例えば、水；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン、2，6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アルコール類である。また、必要に応じて、溶媒を用いずに反応を行うこともできる。

使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素金属塩；パラジウム炭素、白金、ラネーニッケルのような触媒と水素ガスの組合せ；亜鉛と塩酸の組合せを挙げることができ、好適には水素化ホウ素金属塩である。又、アルキル化剤がホルムアルデヒドである場合には、蟻酸を用いることもできる。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、-20℃乃至200℃であり、好適には、0℃乃至100℃である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

<方法 2>

- 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されず、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン、2，6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アミド類であり、特に好適には、N，N-ジメチルアセトアミドである。
- 使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン、2，6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DA

BCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、特に好適には、炭酸カリウムである。

尚、反応を効果的に行わせるために、ヨウ化ナトリウムを加えても良い。

- 5 反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至200℃であり、好適には、20℃乃至100℃である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

- 10 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

(A-2c 反応)

- 使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又は
20 ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エー
25 テル類（特にテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にN, N-ジメチルホルムアミド）である。

使用される塩基は、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化

カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機アミン類；であり、好適にはアルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸カリウム)又は有機アミン類(特にトリエチルアミン)である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

20 (A-2d 反応)

本反応は、フェニル基をビニル化(α)、及び、アミノ基をアリル化(β)した後、当該ビニル基及びアリル基をオレフィンメタセシスによって環化(γ)することにより達成される。但し、ビニル化(α)とアリル化(β)は何れを先に行ってもよい。

25 (α)

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエー

テル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-
5 ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのよ
うなアミド類であり得、好適には、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジ
オキサン）又はアミド類（特にN、N-ジメチルホルムアミド）である。

本反応には、反応を促進する目的で、塩化リチウム添加することができる。

本反応に使用される触媒としては、フェノールの水酸基をビニル化できるもの
10 であれば特に限定はないが、好適には、パラジウム触媒、即ち、0 価又は 2 価の
パラジウム金属を含む触媒であって有機合成に用いられるものであり、例えば、
金属パラジウム、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、塩化パラジウム、酢酸
パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム、
アリルパラジウムクロリド、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウ
15 ムジクロリド、ビス(トリ-*o*-トルイルホスフィン)パラジウムジクロリド、ビス
(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、テトラキス(トリフェニルホ
スフィン)パラジウム、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]
パラジウム、及び、これらに対して配位子を反応液中加入することで溶液中で生
成される触媒を挙げることが出来る。反応液中加入される配位子としては、例
20 えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ビス(2-ジフェニルホス
フィノフェニル)エーテル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-バイナフ
トール、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホス
フィノ)ブタン、トリ-*o*-トルイルホスフィン、2-ジフェニルホスフィノ-2'-メト
キシ-1,1'-バイナフチル、2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-バイナフチル
25 のようなリン配位子を挙げることが出来る。上記パラジウム触媒において好適に
は、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホ
ルム、酢酸パラジウムと配位子ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エー
テルの組合せ、及び、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホ

ホルムと配位子 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの組合せであり、更に好適には、酢酸パラジウムと配位子ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテルの組合せ、及び、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルムと配位子 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの組合せである。

本反応に使用される試薬としては、Stille カップリングに用いられ、ビニル基を生じるものであれば特に限定はないが、好適には、トリブチルビニルスズである。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常 20℃乃至50℃であり、好適には0℃乃至25℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至24時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、飽和フッ化カリウム水溶液を加え、溶媒をろ過してろ液の溶媒を留去した後、水及び水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(β)

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのよ

うなアミド類であり得、好適には、アミド類（特にN，N-ジメチルホルムアミド）である。

使用されるアリル化試薬は、ハロゲン化アリルであり、好適には、アリルブロミド又はアリルイオジドであり、更に好適には、アリルブロミドである。

- 5 使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン、2，6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属水素化物類（特に水素化ナトリウム）である。
- 10
- 15

- 20 反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常0℃乃至200℃であり、好適には20℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

- 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグ
- 25

ラフィー等によって更に精製できる。

(γ)

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類をあげることができ、好適には、芳香族炭化水素類又はハロゲン化炭化水素類であり、更に好適には、トルエン又はジクロロメタンである。

使用される触媒は、オレフィンメタセシスに用いることができる触媒であれば特に限定はないが、好適にはベンジリデンジハロゲン化ルテニウムにホスフィン配位子が2個配位した Grubbs 触媒であり、そのような触媒としては、例えば、ベンジリデンビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ジクロロルテニウム、ベンジリデンビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロルテニウム、ベンジリデンジクロロ(1,3-ジメシチル2-イミダゾリジニリデン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウムを挙げる事ができる。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常0℃乃至120℃であり、好適には25℃乃至40℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常1時間乃至48時間であり、好適には2時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

本工程において、保護基の脱保護反応、アミンのN-アルキル化反応、水酸基のカルボニル化反応、及び、環化反応は、目的化合物の構造に応じて何れを先に行っても良い。又、条件が共通する場合には、精製せず順次行っても良い。

(B 法)

(B-1 工程)

本工程は、後述する D 法、E 法、H 法、I 法又は J 法によって得られるか、公知であるか、又は、公知の化合物から容易に得られる化合物(IIa)の水酸基をホルミル基へと酸化し (B-1a 反応)、ホルミル基に対してウィッティッヒ反応を行い (B-1b 反応)、得られた化合物を還元する (B-1c 反応) ことによって化合物(V)を製造する工程である。

(B-1a 反応)

使用される酸化剤としては、通常、酸化反応に使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、二酸化マンガンのような酸化マンガン類；無水クロム酸-ピリジン錯体のようなクロム酸化合物；Swern酸化に使用される試薬類（ジメチルスルホキシド、及び、活性化剤（ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド及びピリジン-トリフルオロ酢酸、オキザリルクロリド、無水酢酸、五酸化燐、ピリジン-無水硫酸、三酸化硫黄-ピリジン、酢酸水銀、塩素又はN-クロロスクシンイミド）の組合せ）；テトラプロピルアンモニウムパーテネートのような遷移金属酸化剤；1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズイオドキシオール-3 (1 H)-オンのような高原子価ヨウ素酸化剤などがあげられ、更に好適にはクロム酸化合物である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチルのようなエステル類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、のようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類があげられ、更に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-60乃至50℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1乃至16時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-1b 反応)

- 10 反応は塩基の存在下で行われる。使用される塩基としては、メチルリチウム、ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムプロポキシド、ナトリウムブトキシド、カリウム-*n*-ブトキシド、ナトリウム-*n*-ペントキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドのようなアルカリ金属ジシラジド類；であり、好適にはアルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシドまたはアルカリ金属ジシラジド類であり、更に好適には水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-*n*-ブトキシド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジドであり、特に好適には水素化ナトリウム、水素化カリウムである。
- 15
- 20

- 使用されるウィティッヒ試薬としては、好適には、ベンジリデントリフェニルホスホランのようなトリフェニルホスホラン及び対応するベンジルハロゲン化合物の組合せ、又は、前記組合せにより得られるホスホニウム塩である。
- 25

使用される溶剤としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類（特にテトラヒドロフラン）が好適である。

また、本反応は、好適には窒素、ヘリウム、アルゴンのような不活性ガス気流下で行なわれる。

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、好適には -78°C ないし室温である。

- 5 反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、好適には10分間ないし5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-1c 反応)

- 使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；或は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類であり得、好適には、エステル類（特に酢酸エチル）又はアルコール類（特にメタノール）である。
- 15
20

- 使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素である。
- 25

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常 10 分間乃至 48 時間であり、好適には 30 分間乃至 24 時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去した後、濾液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(B-2 工程)

本工程は、B-1 工程で得られた化合物 (V) に、必要に応じて、保護基の脱保護反応、アミンの N-アルキル化反応、及び、水酸基のカルバモイル化反応を行い、化合物 (I) を製造する工程である。

本工程は、A-2 工程と同様に行われる。

(C 法)

(C-1 工程)

本工程は、後述する F 法又は G 法によって得られた化合物 (VI) のカルボニル基を還元し (C-1a 反応)、更に得られた水酸基をハロゲン化した (C-1b 反応) 後、アミノ化する (C-1c 反応) ことにより化合物 (VII) を製造する工程である。

(C-1a 反応)

使用される還元剤としては、好適には水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化化合物であり、更に好適には水素化ホウ素ナトリウムである。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；があげられ、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）、アルコール類（特にメタノール）である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、 -78°C ないし 10°C であり、好適には -78°C ないし室温である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常 10 分間な

いし 24 時間であり、好適には 1 ないし 10 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-1b 反応)

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ $C_1 - C_6$ アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ $C_6 - C_{10}$ アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、 $C_1 - C_4$ アルキルを置換基として有してもよいトリ $C_6 - C_{10}$ アリールホスフィンであり得、好適にはトリ $C_1 - C_6$ アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリ $C_6 - C_{10}$ アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリ $C_6 - C_{10}$ アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン）である。

使用されるハロゲン化剤は、四集化炭素のような四ハロゲン化炭素である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキ

シエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至10時間であり、好適には10分間乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（C-1c 反応）

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 0°C 乃至 150°C であ

り、好適には 0℃乃至 50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常 5 分間乃至 24 時間であり、好適には 1 時間乃至 24 時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。

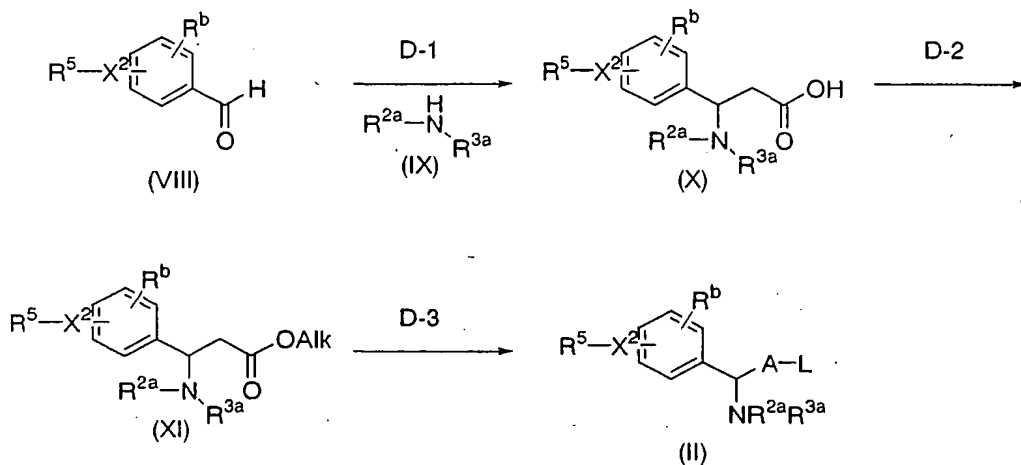
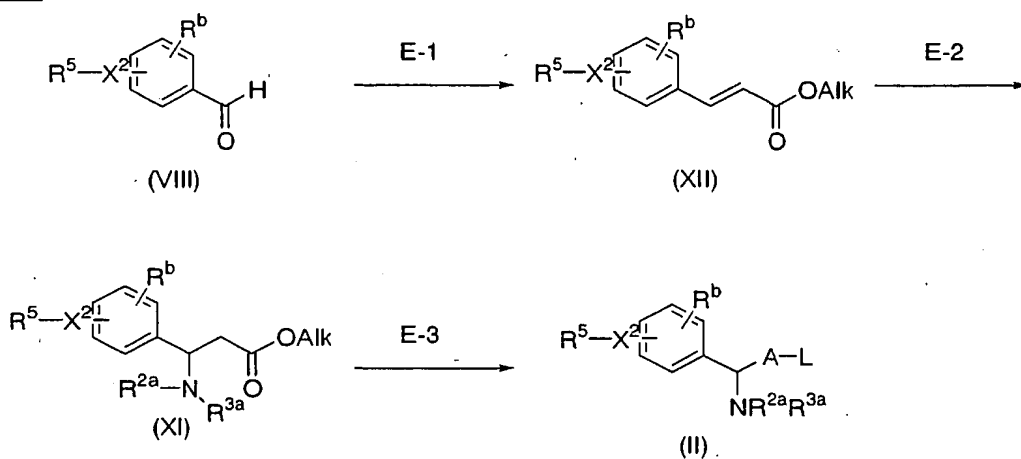
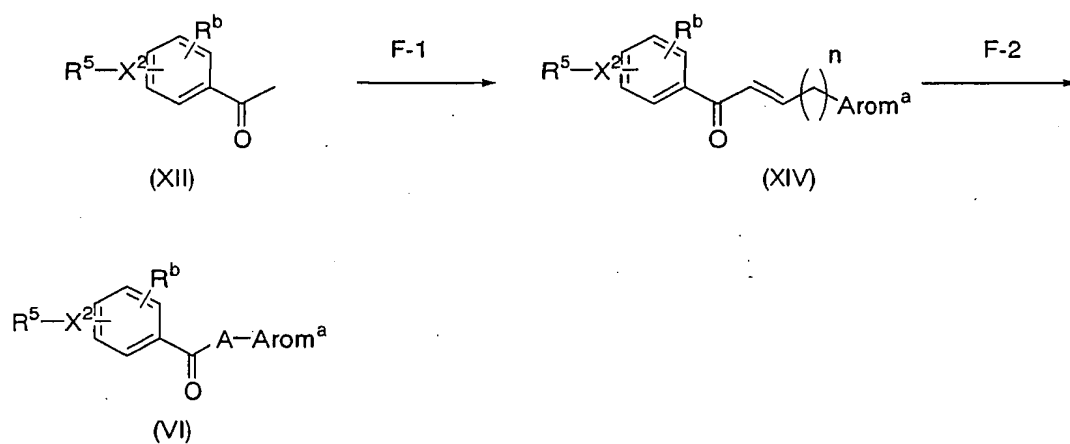
- 5 例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

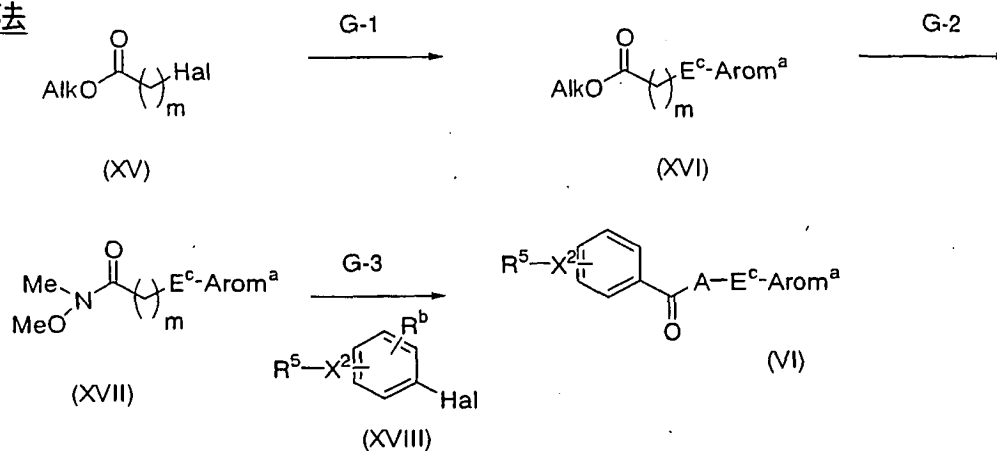
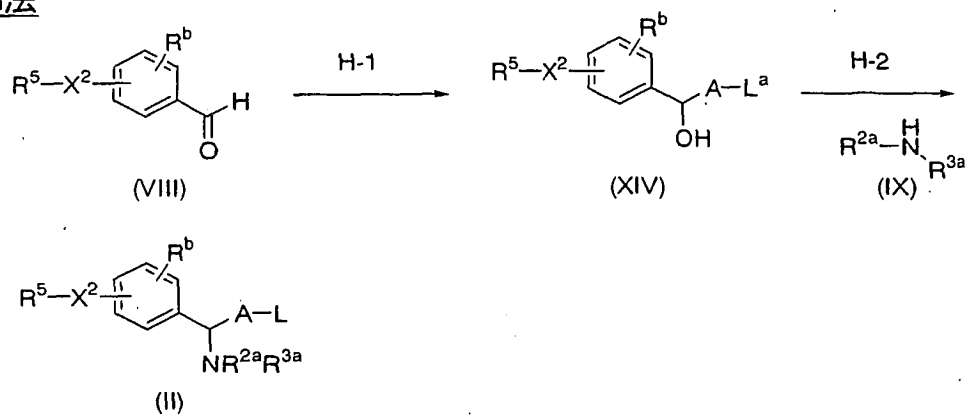
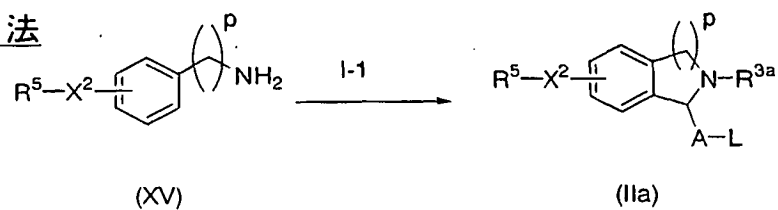
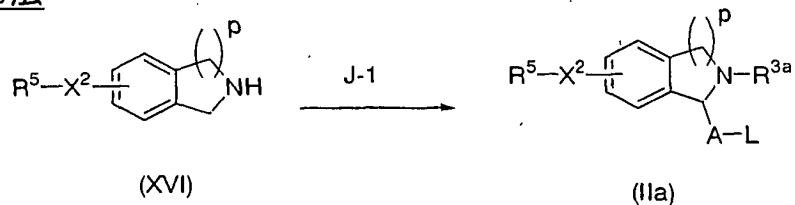
10 (C-2 工程)

本工程は、C-1 工程で得られた化合物 (VII) に、必要に応じて、保護基の脱保護反応、アミンの N-アルキル化反応、及び、水酸基のカルバモイル化反応を行い、化合物 (I) を製造する工程である。

本工程は、A-2 工程と同様に行われる。

- 15 上記 A 法乃至 B 法に用いられる化合物 (II) は下記 D 法、E 法、H 法、I 法又は J 法により、C 法に用いられる化合物 (VI) は下記 F 法又は G 法により得ることができる。

D法E法F法

G法H法I法J法

上記において、 R^5 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^b 、 A 、 Arom^a 、 E^c 、 L 及び X^2 は前述と同意義を表し、 Alk は C_1 乃至 C_6 のアルキル基を示し、 Hal はハロゲン原子を示し、 L^a は前述

の L か、又は、保護された水酸基を示し、n は 0 乃至 4 の整数を示し、m は 1 乃至 6 の整数を示し、p は 1 乃至 3 の整数を示す。

L³における水酸基の保護基とは、反応の際に安定してヒドロキシ基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば、前記「脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；前記「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；前記「シリル基」；前記「アルコキシメチル基」；前記「置換エチル基」；前記「アラルキル基」；前記「アルコキシカルボニル基」；前記「アルケニルオキシカルボニル基」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げる事ができる。

以下、D 法乃至 J 法について詳述する。

(D 法)

(D-1 工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物 (VIII)、化合物 (IX)、及び、マロン酸を反応させ、化合物 (X) を製造する工程である。

本工程は、ヘルベチカ・キミカ・アクタ、第 79 巻、1085 頁 (1996 年)：[Helv. Chim. Acta, 68, 403 (1985).] に記載の方法に従い、反応させることによって達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；或は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類であり得、好適には、アルコール類（特にエタノール）

ル又はプロパノール)である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 0℃乃至 150℃であり、好適には 50℃乃至 100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常 30 分間乃至 24 時間であり、好適には 1 時間乃至 12 時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、目的化合物をろ取することにより得られる。本工程の目的化合物は、精製することなく次工程に用いることができる。

又、本反応の目的化合物は、必要に応じて、既知の方法(例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、1999 年、A Wiley-Interscience Publication 発行)等に記載の方法)に準じて、水酸基、アミノ基に保護基を導入することができる。更に、保護基を導入する反応は、本工程以外の任意の工程で用いても良く、当業者であれば、目的化合物に応じて、保護基を導入するに際して適切な工程を容易に選択することができる。

15 即ち、水酸基に保護基を導入する場合は、例えば、以下の様に行われる。

使用される水酸基を保護する化合物としては、例えば、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、4-ニトロベンジルブロミド、4-メトキシベンジルブロミドのようなアラルキルハライド化合物;メトキシメチルクロリド、メチルチオメチルクロリド、エトキシエチルクロリド、ベンジルオキシメチルクロリドのようなアルコキシ、アルキルチオもしくはアラルキルオキシ置換アルキルハライド化合物;メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテルのような不飽和エーテル類;ヘキサメチルジシラザン、トリメチルシリルクロリド、トリ-n-プロピルシリルクロリド、t-ブチルジメチルシリルクロリド、ジフェニルー t-ブチルシリルクロリドのようなシリル化合物;などを好適な化合物としてあげることができる。

25 使用される試薬としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基または水酸化ナトリウム、

水酸化カリウム、炭酸カリウムのような無機塩基の存在下に、反応させることができる。不飽和エーテル類を使用する場合には、反応は不活性溶剤の存在下または不存在下少量の酸、例えば塩酸、臭化水素酸のような鉱酸またはピクリン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のような有機酸の存在下で実施される。使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；またはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；をあげることができるが、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）及びハロゲン化炭化水素類である。また、不活性溶剤の不存在下、溶剤を兼ねてビニルエーテル化合物を過剰に使用することによっても反応は行われる。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常0℃ないし50℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常30分間ないし3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

又、アミノ基に保護基を導入する場合には、例えば、以下の様に行われる。

化合物を、＜方法1＞ 不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基不存在下）、1乃至4当量（好適には、2乃至3当量）の、一般式 P^1-LG を有する化合物又は一般式 P^1-O-P^1 を有する化合物（ P^1 がアシル基の場合）と反応させるか、＜方法2＞ 不活性溶媒中、縮合剤及び触媒量の塩基存在下又

は不存在下（好適には存在下）、一般式 P^1-OH を有する化合物（ P^1 がアシル基の場合）と反応させるか、或は、＜方法3＞ 不活性溶媒中、ハロゲン化リン酸ジアルキルエステル類（好適には、塩化リン酸ジエチル）及び塩基存在下、一般式 P^1-OH を有する化合物（ P^1 がアシル基の場合）と反応させることにより達成される。

上記に於て、LGの脱離基は、前述と同様の基を挙げることができる。。

上記＜方法1＞で使用される、一般式 P^1-LG を有する化合物は、例えば、 t -ブトキシカルボニルクロライド、 t -ブトキシカルボニルブロマイド、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルクロライド、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルブロマイド、 p -メトキシベンジルオキシカルボニルクロライド、 p -メトキシベンジルオキシカルボニルブロマイド、アリルオキシカルボニルクロライド又はアリルオキシカルボニルブロマイドであり得、好適には t -ブトキシカルボニルクロライドである。

＜方法1＞で使用される、一般式 P^1-O-P^1 を有する化合物は、例えば、ジ- t -ブチルジカーボネート、無水2-トリメチルシリルエトキシカルボン酸、 p -メトキシベンジルオキシカルボン酸又は無水アリルオキシカルボン酸であり得、好適にはジ- t -ブチルジカーボネートである。

＜方法1＞で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセドアミド、 N -メチル-2-ピロリドン、 N -メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのよ

うなアミド類であり得、好適には、エーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

＜方法 1＞で使用される塩基は、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(ターシャリーブチル)-4-メチルピリジン、イミダゾール、キノリン、N, N-ジメチルアニリン又はN, N-ジエチルアニリンのような有機アミン類であり得、好適には、トリエチルアミン又は4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンである。

尚、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン及び4-ピロリジノピリジンは、他の塩基と組み合わせて、触媒量を用いることもでき、又、反応を効果的に行わせるために、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド又はテトラブチルアンモニウムクロライドのような第4級アンモニウム塩類或はジベンゾ-18-クラウン-6のようなクラウンエーテル類等を添加することもできる。

＜方法 1＞の反応温度は、通常、-20℃乃至100℃で行なわれるが、好適には、-10℃乃至50℃である。

＜方法 1＞の反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される塩基又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至1日間であり、好適には、30分間乃至12時間である。

上記＜方法 2＞及び＜方法 3＞で使用される一般式 P^1-OH を有する化合物は、例えば t-ブトキシカルボン酸、2-トリメチルシリルエトキシカルボン酸、p-メトキシベンジルオキシカルボン酸又はアリルオキシカルボン酸であり得、好適にはピバル酸である。

上記＜方法 2＞で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エ

チル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルム

5 アミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロリアミドのようなアミド類であり得、好適にはハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン又は四塩化炭素）或はエーテル類（特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン）である。

- 10 <方法2>で使用される縮合剤は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又は1-メチル-2-クロロ-ピリジニウムヨージド-トリエチルアミンであり得、好適にはジシクロヘキシルカルボジイミドである。

- 15 <方法2>で使用される塩基は、例えば、上記<方法1>で使用されるものと同様であり得、好適にはトリエチルアミン又は4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジンである。

<方法2>の反応温度は、-20℃乃至80℃で行なわれるが、好適には、0℃乃至30℃である。

- 20 <方法2>の反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至3日間で、好適には、30分間乃至1日間である。

- 上記<方法3>で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素
- 25 類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメ

トキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチル－2－ピロリドン、N－メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適にはエーテル類（ジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）或はアミド類（N，N－ジメチルホルムアミド又はN，N－ジメチルアセトアミド）である。

＜方法3＞で使用される塩基は、例えば、上記＜方法1＞で使用されるものと同様であり得、好適にはトリエチルアミン又は4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジンである。

＜方法3＞の反応温度は、0℃乃至使用される溶媒の還流温度で行なわれるが、好適には、20℃乃至50℃である。

＜方法3＞の反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至3日間で、好適には、30分間乃至1日間である。

反応終了後、上記方法で得られる目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（D-2 工程）

本工程は、D-1 工程で得られた化合物（X）のカルボキシ基をエステル化し、化合物（XI）を製造する工程である。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、水；ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのよう

- な芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができる。また、本反応においては、エタノールのようなエステル化試薬を溶媒として用いることもできる。

使用されるエステル化試薬は、メタノール、エタノールのようなアルコール類と硫酸のような無機酸との組合せ；ジメチル硫酸のようなアルキル化無機酸；ジアゾメタンのようなアルキルジアゾ化合物を挙げることができる。

- 15 反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 0℃乃至 150℃であり、好適には 20℃乃至 100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常 30 分間乃至 24 時間であり、好適には 1 時間乃至 12 時間である。

- 20 反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、目的化合物をろ取することにより得られる。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(D-3 工程)

本工程は、D-2 工程で得られた化合物 (XI) のエステルを還元し、化合物 (II) を製造する工程である。

使用される還元剤としては、好適には水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化化合物であり、更に好適には水素化アルミニウムリチウムである。

- 5 使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類があげられ、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、 -78°C ないし 100°C であり、好適には -78°C ないし室温である。

- 10 反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間ないし24時間であり、好適には1ないし10時間である。

- 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。
- 15

- 又、目的化合物のAがメチレン基以外の化合物である場合には、更に、水酸基部分をシアノ基に置換し(D-3a 反応)、還元によりホルミル基とした(D-3b 反応)後、更に水酸基に還元する(D-3c 反応)ことで1炭素増炭したエチレン基とすることができ、この工程を複数回繰り返すことにより、所望の化合物(II)を製造することができる。
- 20

更に、所望の化合物が環化体である場合には、環化反応(D-3d 反応)を行うことにより所望の化合物(II)を製造することができる。

- 25 (D-3a 反応)

本反応は、(α) 化合物の水酸基にアルキル又はアリールスルホニルハライド（好適には、メタンスルホニルクロリド）を反応させた後、(β) アルキル金属シアニド（好適にはシアニ化ナトリウム、シアニ化カリウム）を作用させること

により達成される。

(α) 水酸基とスルホニルハライドの反応

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、
5 テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類があげられ、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、イソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンの
10 ような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミンである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-20乃至50℃であり、好適には0乃至25℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至
15 10時間であり、好適には10分乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。本工程の目的化合物は、精製することなく次工程に用いることができる。

(β) シアン化物との反応

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、ス
25

ルホランのようなスルホキシド類があげられ、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

本反応ではクラウンエーテル化合物を添加することが出来る。使用されるクラウンエーテル化合物は、例えば12-クラウン-4、15-クラウン-5、18-クラウン-6、1-アザ-12-クラウン-4、1-アザ-15-クラウン-5、1-アザ-18-クラウン-6、ベンゾ-15-クラウン-5、4'-ニトロベンゾ-15-クラウン-5、ベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-24-クラウン-8、ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6、ジシクロヘキサノ-24-クラウン-8であり、好適には15-クラウン-5、18-クラウン-6、1-アザ-15-クラウン-5、1-アザ-18-クラウン-6、ベンゾ-15-クラウン-5、4'-ニトロベンゾ-15-クラウン-5、ベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6またはジシクロヘキサノ-18-クラウン-6であり、更に好適には15-クラウン-5、18-クラウン-6、1-アザ-18-クラウン-6、ベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6またはジシクロヘキサノ-18-クラウン-6であり、特に好適には15-クラウン-5又は18-クラウン-6である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、0乃至180℃であり、好適には0乃至50℃である。

20 反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1乃至24時間であり、好適には2乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

25 (D-3b 反応)

使用される還元剤としては、好適には、水素化ジイソブチルアルミニウムである。

5 使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンの様な芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサンの様な脂肪族炭化水素類であり、更に好適にはジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類である。

10 また、本工程は、好適には窒素、ヘリウム、アルゴンのような不活性ガス気流下で行われる。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常 -78°C ないし 50°C であり、好適には -20°C ないし室温である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間ないし24時間であり、好適には1ないし5時間である。

15 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結
20 晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。本工程の目的化合物は、精製することなく次工程に用いることができる。

(D-3c 反応)

25 使用される還元剤としては、好適には水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化化合物であり、更に好適には水素化ホウ素ナトリウムである。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのよ

うなアルコール類; があげられ、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)、アルコール類(特にメタノール)である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、 -78°C 乃至 100°C であり、好適には -78°C 乃至室温である。

- 5 反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

10

又、本反応の目的化合物は、必要に応じて、既知の方法によって、脱離基を導入することができる。

- 15 即ち、脱離基がハロゲン原子である場合には、(C-1b 反応)の方法に準じ、スルホニルオキシ基である場合には(D-3a 反応)(α)の方法に準じて目的化合物を得ることができる。

(D-3d 反応)

本反応は前述の(A-2d 反応)と同様に行われる。

- 20 又、本反応は、目的化合物に応じて、エステルの還元反応及び(D-3a 反応)乃至(D-3c 反応)の何れの段階において行ってもよい。

(E 法)

(E-1 工程)

- 本工程は、酢酸エステル誘導体を塩基でエノール化した後、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(VIII)と反応させて、化合物(XII)を製造する工程である。
- 25

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイ

ン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール、エタノール）である。

塩基は、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド又はリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなりチウムアルキルアミド類であり得、好適には、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化カリウム）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-100℃乃至50℃であり、好適には0℃乃至室温である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。本工程により複数の化合物が化合物えらる場合があるが、当業者であれば、通常的手段（例えば、NMR スペクトルにおけるカップリングコンスタントの測定等を挙げることができる。）を用いて、何れの化合物が所望の化合物であるか容易に判別することができ、目的化合物を得ることができる。

(E-2)

本工程は、化合物 (XII) に金属アミドを用いたマイケル付加を行い、化合物 (XI) を製造する工程である。

本工程は、テトラヘドロン：エーシンメトリー、第2巻、183頁(1991年)：[Tetrahedron: Asymmetry, 2, 183 (1991).] に記載のベンジルフェニルエチルアミンから誘導される金属アミドの付加反応によって達成できる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或は、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

反応は塩基の存在下で行われる。使用される塩基としては、メチルリチウム、ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドのようなアルカリ金属ジシラジド類；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアミド類であり、好適にはアルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-78℃乃至40℃であり、好適には-78℃乃至0℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には10分間乃至4時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去した後、濾液を留去することによって目的化合物が得ら

れる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(E-3 工程)

本工程は、E-2 工程で得られた化合物 (XI) のエステルを還元し、化合物 (II) を製造する工程である。

本工程は D-3 工程と同様に行われる。

(F 法)

(F-1 工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物 (XII) を塩基によって、エノール化した後、アルデヒドと反応させることにより化合物 (XIV) を製造する工程である。

本反応は、E-1 工程と同様に行われる。

(F-2 工程)

本工程は、F-1 工程で得られた化合物 (XIV) を還元することにより化合物 (VI) を製造する工程である。

本工程は、(B-1c 反応) と同様に行われる。

(G 法)

(G-1 工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物 (XV) を塩基の存在下、一般式 R^3-E^c-H (式中、 R^3 及び E^c は前述と同意義を示す。) で表される化合物と反応させることにより、化合物 (XVI) を製造する工程である。

本工程は、A-1 工程と同様に行われる。

(G-2 工程)

本工程は、G-1 で得られた化合物 (XVI) のエステルを加水分解し (G-2a 反応)、更にアミド化する (G-2b 反応) 工程である。

(G-2a 反応)

塩基としては、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は

濃アンモニア-メタノール溶液が用いられる。

使用される溶媒としては、水又はメタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

- 5 反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

- 10 反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、濾液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(G-2b 反応)

反応は、ペプチド合成法における常法、例えば活性エステル法、混合酸無水物法または縮合法に従い行われる。

- 15 1) 活性エステル法は、不活性溶媒中、化合物と活性エステル化剤を反応させ、活性エステルを製造した後、不活性溶媒中、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させることによって行われる。

- 20 使用される活性エステル化剤は、例えばN-ヒドロキシこはく酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシー5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ化合物;ジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド化合物;である。更に活性エステル化反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールまたはトリフェニルホスフィンのような縮合剤の存在下で好適に行われる。

- 25 両反応に於て使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンまたはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンまたはジエチレングリコールジメチルエー

テルのようなエーテル類；アセトニトリルまたはイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）、ヘキサメチルホスホストリアミド（HMPT）のようなアミド類；であり、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）またはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常、活性エステル化反応では -20°C ないし 100°C であり、好適には 0°C ないし 50°C である。活性エステル化合物との反応では -20°C ないし 100°C であり、好適には 0°C ないし 50°C である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、両反応ともに、通常30分間ないし24時間であり、好適には1時間ないし12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば反応終了後、溶剤を留去すること、または溶剤を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

2) 次に混合酸無水物法は、不活性溶剤中で塩基の存在下または非存在下（好適には存在下）で化合物を混合酸無水物化剤と反応させ、混合酸無水物を製造した後、不活性溶剤中で混合酸無水物をN，O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させることにより行われる。

使用される混合酸無水物化剤は、例えば塩化オキザリルのようなハロゲン化オキザリル；クロル蟻酸エチル、クロル蟻酸イソブチルのようなクロル蟻酸C1-C5エステル類；ピバロイルクロリドのようなC1-C5アルカノイルハライド；ジエチルシアノリン酸、ジフェニルシアノリン酸のようなC1-C4アルキルもしくはジC6-C14アリールシアノリン酸；であり、好適にはハロゲン化

オキザリル（特に塩化オキザリル）である。

反応は塩基の存在下または非存在下で行われるが、好適には塩基の存在下で行われる。使用される塩基は、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、
5 ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ〔4．3．0〕ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン（DABCO）、1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機アミン類；であり、好適に
10 は有機アミン類（特にトリエチルアミン）である。

混合酸無水物を製造する反応は溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロ
15 ピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）、ヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）のようなアミド類；であり得、
好適にはハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン）である。

20 混合酸無水物を製造する反応における反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-50℃ないし100℃であり、好適には-10℃ないし50℃である。

混合酸無水物を製造する反応における反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間ないし20時間であり、好適には10分間ない
25 し10時間である。

次に混合酸無水物とN，O-ジメチルヒドロキシルアミンとの反応に於て使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロ

フラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）、ヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）のようなアミド類；であり、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

混合酸無水物との反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -30°C ないし 100°C であり、好適には 0°C ないし 80°C である。

混合酸無水物との反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間ないし24時間であり、好適には10分間ないし12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶剤を留去すること、または溶剤を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

3) 次に縮合法は、不活性溶剤中で縮合剤および塩基を用いて、化合物とN，O-ジメチルヒドロキシルアミンとを反応させることによって行われる。

使用される縮合剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチルエステルトリフェニルホスフィンのようなアゾジカルボン酸ジ低級アルキルエステルトリフェニルホスフィン類；N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）のようなN，N'-ジシクロアルキルカルボジイミド類；2-クロル-1-メチルピリジニウムヨウダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類；ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）のようなジアリールホスホリルアジド類；クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチルのようなクロロ蟻酸エステル類；ジエチルホスホリルクロリドのようなホスホリルクロリド類；N，N'-カルボジイミダゾール（CDI）のようなイミダゾール誘導体；1-エチ

ル-3-(3-ジエチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDAPC)のようなカルボジイミド誘導体;2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドのようなスルホンクロリド誘導体;があげられ、好適にはDDC、CDI、2-クロル-1-メチルピリジニウムヨーダイド、クロロ蟻酸イソブチル、ジエチルホスホリルクロリドである。

使用される塩基としては、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ピロリジノピリジンである。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類;酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類;ニトロメタンのようなニトロ化合物類;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類;があげられ、更に好適にはニトリル類(特にアセトニトリル)、芳香族炭化水素類(特にベンゼン)、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)およびエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常0℃ないし150℃であり、好適には25℃ないし120℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間な

いし 4 8 時間であり、好適には 1 ないし 2 4 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。
例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶
5 剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、
例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(G-3 工程)

本工程は、化合物 (XVIII) に塩基を作用させて得られたカルバニオンと、G-
2 工程で得られた化合物 (XVII) を反応させ、化合物 (VI) を製造する工程であ
10 る。

化合物 (XVIII) に塩基を作用させるに際して、使用される塩基としては、例
えばメチルリチウム、ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウ
ムのようなアルキルリチウムであり、好適にはブチルリチウム、s-ブチルリチ
ウム、t-ブチルリチウムであり、更に好適にはブチルリチウムである。

15 使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれ
ば特に限定はなく、例えばヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族もしくは脂
環式炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジ
エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類であり、
好適には、芳香族炭化水素類、エーテル類であり、更に好適には、エーテル類（特
20 に、テトラヒドロフラン）である。

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常 -78℃ ないし
0℃ であり、好適には -78℃ ないし -20℃ である。

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常 10
分間ないし 2 4 時間であり、好適には 10 分間ないし 6 時間である。

25 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。
例えば、反応終了後、反応混合物を冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液等水溶
液に注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を
加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウ

ム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(H 法)

5 (H-1 工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物 (VIII) に対してアルドール縮合反応 (H-1a 反応) を行った後、エステルを還元し (H-1b 反応)、生じた 1 級アルコールを必要に応じて保護 (H-1c 反応) する工程である。

10 (H-1a 反応)

本反応は、予め試薬に塩基を作用させ、有機アニオン化した後、化合物 (VIII) を加えることによって行われる。

使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類挙げることができ、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）である。

本反応に用いる試薬は、アルドール縮合に用いることができる試薬であれば特に限定はないが、好適には酢酸エチルである。

使用される塩基としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのような有機金属塩基類を挙げることができ、好適には有機金属塩基類（特に、リチウムビス（トリ

メチルシリル) アミド) である。

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常 -100°C ないし 50°C であり、好適には -78°C ないし 0°C である。

5 反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常 5 分間ないし 12 時間であり、好適には 30 分間ないし 10 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。
10 得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(H-1b 反応)

本反応は D-3 工程におけるエステルの還元反応と同様に行われる。

15 (H-1c 反応)

本反応は D-2 工程における水酸基の保護反応と同様に行われる。

尚、本工程においては、必要に応じて (A-2d 反応) における (α) と同様の反応を行うことで、所望の R^b を得ることができる。

(H-2 工程)

20 本工程は、H-1 工程で得られた化合物 (XIV) に化合物 (IX) を反応させた後 (H-2a 反応)、(D-3a 反応) 乃至 (D-3d 反応) と同様の反応を行うことによって (H-2b 反応) 化合物 (II) を製造する工程である。

(H-2a 反応)

25 本反応は (A-1a 反応) の〈方法 1〉と同様に行われるか、又は、(C-1b 反応) と同様の反応を行った後に (A-1a 反応) の〈方法 1〉の (β) と同様の反応を行うことによってなされる。

(H-2b 反応)

本反応は (D-3a 反応) 乃至 (D-3d 反応) と同様に行われる。

(I 法)

(I-1 工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物 (XV) に対して、アシル化反応 (I-1a 反応) を行った後、Bischler-Napieralski 反応 (I-1b 反応) を行い、得られた化合物を還元 (I-1c 反応) することで化合物 (IIa) を製造する工程である。

(I-1a 反応)

使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類挙げることができ、好適には、アミド類（特に、ジメチルホルムアミド）又はハロゲン化炭化水素類（特に、ジクロロメタン）である。

使用されるアシル化剤としては、生じたアミドが Bischler-Napieralski 反応に適したアミドとなるようなアシル化剤であれば特に限定はないが、好適には、エチルマロニルクロリドである。

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチ

ルアミノ) ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、炭酸カリウム、又は、トリエチルアミンである。

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常-100℃ないし50℃であり、好適には-78℃ないし0℃である。

10 反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常5分間ないし12時間であり、好適には30分間ないし10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(I-1b 反応)

20 本反応はオキシ塩化リン中で行われる。

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常25℃ないし120℃であり、好適には50℃ないし100℃である。

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常5分間ないし48時間であり、好適には1時間ないし12時間である。

25 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えばベン

ゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

5 (I-1c 反応)

本反応は(A-2a 反応)における接触還元と同様の反応を行った後、(D-3 工程)と同様にして行われる。

(J 法)

(J-1 工程)

- 10 本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(XVI)に対して、キラル補助基を導入(J-1a 反応)、側鎖を導入(J-1b 反応)、キラル補助基を除去(J-1c 反応)することによって光学活性を有する化合物(IIa)を製造する工程である。

(J-1a 反応)

- 15 使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、芳香族炭化水素類(特に、トルエン)である。

- 20 使用されるキラル補助基の導入基としては、通条持ちいられるものであれば特に限定はないが、例えば、N, N-ジメチル-N'-[(S/R)-2-(3, 3-ジメチル-1-メトキシブチル)]ホルムアミジン、N, N-ジメチル-N'-[(S/R)-2-(3-メチル-1-メトキシブチル)]ホルムアミジン、N, N-ジメチル-N'-[(S/R)-2-(3-メチル-1-メトキシペンチル)]ホルムアミジンを挙げる事ができ、N, N-ジメチル-N'-[(S)-2-(3, 3-ジメチル-1-メトキシブチル)]ホルムアミジン又はN, N-ジメチル-N'-[(R)-2-(3, 3-ジメチル-1-メトキシブチル)]ホルムアミジンである。
- 25

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常 50℃ないし 200℃であり、好適には 100℃ないし 150℃である。

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常 1 時間ないし 72 時間であり、好適には 12 時間ないし 48 時間である。

- 5 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応混合物を冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液等水溶液に注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(J-1b 反応)

- 15 使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）である。

- 20 使用される試薬は、2-ハロゲノ-1-ヒドロキシエチルのシリルエーテルであり、好適には、2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル-1-ブチルジメチルシリルエーテルである。

使用される塩基としては、例えば、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのような有機金属塩基類を挙げることができ、好適にはブチルリチウムである。

- 25 反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常 -90℃ないし 0℃であり、好適には -78℃ないし -20℃である。

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常 5 時間ないし 12 時間であり、好適には 30 分間乃至 3 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、メタノールを加えた後溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

5 (J-1c 反応)

使用される溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、
10 イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類を挙げることができ、好適にはアルコール類（特に、エタノール）である。

使用される酸としては、通常の反応において酸触媒として使用される
15 ものであれば特に限定はないが、好適には酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸を挙げることができ、好適には酢酸である。

使用される試薬としてはヒドラジン類、好適にはヒドラジン 1 水和物
20 である。

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常 -20℃ ないし 50℃ であり、好適には 0℃ ないし 25℃ である。

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常 30 分間ないし 24 時間であり、好適には 1 時間乃至 12 時間である。

25 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応混合物を冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液等水溶液に注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウ

ム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

5 目的化合物の光学純度は定法、例えば、キラル HPLC による分析等によって測定することができる。

本発明の化合物 (I) 又はその薬理学上許容される塩は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びセロトニン再取込阻害作用を併せ持つ活性を示す。又、本発明の化合物 (I) は、吸収、体内分布、血中半減期などの体内動態に優れ、腎臓、肝臓等の臓器に対する毒性も低い。従って、本発明の化合物 (I)、は、例えば医薬として有用であり、特に種々の神経疾患を治療若しくは予防する医薬として有用である。

本発明の化合物を、上記疾患の予防薬又は治療薬として使用する場合には、前記一般式 (I) を有する化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等により経口的に、又は、注射剤、坐剤、貼付剤、若しくは、外用剤等により非経口的に投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ピーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL ロイ

- シン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げるることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げるることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げるることができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げるることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げるることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げるることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

- その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり下限1mg（好適には、30mg）、上限2000mg（好適には、1500mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.5mg（好適には、5mg）、上限500mg（好適には、250mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状にに応じて投与することが望ましい。

[発明を実施するための最良の形態]

(実施例1)

ジメチルカルバミン酸 3- [1-メチルアミノ-3- [(4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-14)

(a) ジメチルカルバミン酸 3-アセチルフェニル エステル

- 5 水素化ナトリウム 1.94g (45mmol) に窒素気流下テトラヒドロフラン 100mL を加え、氷冷下 1- (3-ヒドロキシフェニル) エタノン 5.05g (37mmol) のテトラヒドロフラン溶液を加え、15分間攪拌した後ジメチルカルバミン酸クロリド 1.7mL (19mmol) を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を 6.54g 得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 7.34 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

15

(b) ジメチルカルバミン酸 3- [3- [(4-トリフルオロメチル) フェニル] アクリロイル] フェニル エステル

- 実施例 1 a で得られたジメチルカルバミン酸 3-アセチルフェニル エステル 1.30g (6.3mmol) 及び 4- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 1.25g (6.9mmol) をエタノール 35mL に溶解し、水酸化カリウム 42mg (0.63mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を 1.74g 得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.04 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.38 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, 1.4Hz), 7.49-7.57 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73-7.77 (3H, m), 7.82 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

25

(c) ジメチルカルバミン酸 3- [3- [(4-トリフルオロメチル) フェニル]

ル] プロピオニル] フェニル エステル

実施例 1 b で得られたジメチルカルバミン酸 3- [3- [(4-トリフルオロ
メチル) フェニル] アクリロイル] フェニル エステル 1.71g (5.2mmol) を酢酸
エチル 50mL に溶解し、5 %パラジウム/炭素 40mg を加え、水素気流下室温で 2
5 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、目的化合物の粗生成
物を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(d) ジメチルカルバミン酸 3- [1-ヒドロキシー 3- [(4-トリフルオ
ロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステル

10 実施例 1 c で得られたジメチルカルバミン酸 3- [3- [(4-トリフルオ
ロメチル) フェニル] プロピオニル] フェニル エステルの粗生成物をメタノール
60mL に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 216mg (5.7mmol) をゆっくり加え
、1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、溶媒を減圧下留去し、水層を酢酸エチ
ルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
15 した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによ
り精製し、目的化合物を 1.63g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.96-2.15 (2H, m), 2.62-2.84 (2H, m), 3.00
(3H, s), 3.10 (3H, s), 4.65 (1H, dd, J=7.5Hz, 5.4Hz), 7.02 (1H, d, J=8.4Hz), 7
.11 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=7.7Hz), 7.26-7.35 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=8.1Hz).

20

(e) ジメチルカルバミン酸 3- [1-ブロモ- 3- [(4-トリフルオロメ
チル) フェニル] プロピル] フェニル エステル

実施例 1 d で得られたジメチルカルバミン酸 3- [1-ヒドロキシー 3- [(4-
4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステル 372mg (1.1
25 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 349mg (1.3mmol) を窒素気流下ジクロロメタ
ン 10mL に溶解し、氷冷下四臭化炭素 441mg (1.3mmol) を加え、20 分間攪拌し
た。反応溶媒を減圧下留去し目的化合物の粗生成物を得た。これは精製すること
なく次の反応に用いた。

(f) ジメチルカルバミン酸 3- [1-メチルアミノ-3- [(4-トリフル
オロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 1 d で得られたジメチルカルバミン酸 3- [1-ブロモ-3- [(4-
5 トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステルの粗生成物に対
して、40%メチルアミン/メタノール溶液 5mL を加え一晩攪拌した。反応溶媒
を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽
出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後
10 減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製
し、ジメチルカルバミン酸 3- [1-メチルアミノ-3- [(4-トリフルオ
ロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステルを 209mg 得た。これを 1 規
定塩酸/酢酸エチル溶液で塩酸塩として目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.39 (3H, s), 2.51-2.61 (3H, m), 2.78-2.8
1 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.85 (1H, br s), 7.19-7.24 (4H, m), 7
15 : 45-7.49 (4H, m), 9.90 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

(実施例 2)

ジメチルカルバミン酸 3- [3- (4-メトキシフェニル) -1-メチルアミ
ノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-15)

20 4-メトキシベンズアルデヒドを用い、実施例 1 と同様に反応を行い目的化合物
をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.39 (3H, s), 2.34-2.52 (3H, m), 2.70-2.7
6 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.84 (1H, br s), 6.77 (
2H, d, J=8.6Hz), 7.03 (2H, d, J=8.6Hz), 7.21 (1H, dd, J=6.4Hz, 2.5Hz), 7.23 (1
25 H, s), 7.43-7.48 (2H, m), 9.83 (1H, br s), 10.20 (1H, br s).

(実施例 3)

ジメチルカルバミン酸 3- [1-ジメチルアミノ-3- (4-メトキシフェニ

ル) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-16)

実施例 2 で得られたジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 500mg (1.4mmol) にギ酸 10 mL 及び 35% ホルムアルデヒド水溶液 10mL を加え、90℃で2時間攪拌した。

- 5 室温に冷却した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、水層をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール、80:20) により精製しジメチルカルバミン酸 3-[1-ジメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピル] フェニル エステル 460mg を得た。これを1規定塩酸/酢酸エチル溶液で塩酸塩として目的化合物をアモルファスとして得た。
- 10

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.33-2.39 (1H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 2.60 (3H, br s), 2.66 (3H, br s), 2.74-2.81 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.95-3.99 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.21 (1H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.50 (2H, t, J=7.9Hz).

15

(実施例 4)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-17)

- 3,4-ジメトキシベンズアルデヒドを用い、実施例 1 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。
- 20

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.39 (3H, s), 2.33-2.60 (3H, m), 2.78-2.83 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (1H, br s), 3.85 (3H, s), 6.65-6.76 (3H, m), 7.20-7.22 (2H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 9.88 (1H, br s), 10.20 (1H, br s).

25

(実施例 5)

ジメチルカルバミン酸 3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサソル-5-イル-1-メチルアミノプロピル) フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-18)

)

ベンゾ [1, 3] ジオキソル-5-カルボアルデヒドを用い、実施例 1 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.40 (3H, s), 2.32-2.50 (3H, m), 2.67-2.7
 5 1 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.87 (1H, br s), 5.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=7.9Hz), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=7.9Hz), 7.19-7.25 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.44-7.48 (2H, m), 9.84 (1H, br s), 10.18 (1H, br s).

(実施例 6)

10 エチルカルバミン酸 3- [3- (4-メトキシフェニル) -1-メチルアミノ
 プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-3)

(a) N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3- (4-
 メトキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

15 実施例 2 で得られたジメチルカルバミン酸 3- [3- (4-メトキシフェニル)
) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 342mg (1.0mmol) を窒素気
 流下テトラヒドロフラン 5mL に溶解し、二炭酸ジ t-ブチル 262mg (1.2mmol) を
 加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマト
 20 グラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 80:20) により精製し、目的化合物を
 420mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.54 (9H, s), 2.11-2.26 (2H, m), 2.66 (5H,
 br s), 3.05 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.26 (0.5H, br s), 5.55 (0
 .5H, br s), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06-7.15 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz),
 7.36 (1H, t, J=8.1Hz).

25

(b) N- [1- (3-ヒドロキシフェニル) -3- (4-メトキシフェニル)
 プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 2 a で得られた N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニ

ル] - 3 - (4-メトキシフェニル) プロピル] - N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 300mg (0.68mmol) をメタノール 3mL に溶解し、1 規定水酸化リチウム水溶液 3mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、80:20) により精製し、目的化合物を 245 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.50 (9H, s), 2.10-2.22 (2H, m), 2.64 (5H, br s), 3.80 (3H, s), 5.23 (0.5H, br s), 5.50 (0.5H, br s), 6.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01-7.12 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (1H, t, J=8.0Hz).

(c) N- [1 - [(3-エチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - (4-メトキシフェニル) プロピル] - N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 実施例 6 b で得られた N- [1 - (3-ヒドロキシフェニル) - 3 - (4-メトキシフェニル) プロピル] - N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 250 mg (0.67mmol) を窒素気流下テトラヒドロフラン 2mL に溶解し、トリエチルアミン 0.16mL (1.3mmol) を加え、さらにエチルイソシアネート 0.11mL (1.3mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶媒をそのまま減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、90:10) により精製し目的化合物を 198mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.3Hz), 1.48 (9H, s), 2.06-2.19 (2H, m), 2.60 (5H, br s), 3.27-3.38 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.00 (1H, br s), 5.20 (0.5H, br s), 5.45 (0.5H, br s), 6.84 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (1H, t, J=8.0Hz).

(d) エチルカルバミン酸 3 - [3 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 実施例 6 c で得られた N- [1 - [(3-エチルカルバモイルオキシ) フェニル

]-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-
ブチル エステル 198mg (0.45mmol)を酢酸エチル 3mL に溶解し、4 規定塩酸/酢
酸エチル溶液 1mL を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶媒を減圧下留去し、飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫
5 酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (酢酸エチル:メタノール、80:20) により精製しエチルカル
バミン酸 3-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチルアミノプロピル]
フェニル エステルを 138mg 得た。これを 1 規定塩酸/酢酸エチル溶液で塩酸塩
として目的化合物をアモルファスとして得た。

- 10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.3Hz), 2.38 (3H, s), 2.33-
2.52 (3H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.84 (1H,
br s), 5.16 (1H, t, J=5.7Hz), 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7
.23 (1H, d, J=8.1Hz), 7.26 (1H, s), 7.39-7.47 (2H, m), 9.80 (1H, br s), 10.1
7 (1H, br s).

15

(実施例 7)

ジメチルカルバミン酸 3-[1-メチルアミノ-3-[(4-トリフルオロメ
チル)フェノキシ]プロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-
85)

- 20 (a) 3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチルアミノプロピオン酸
3-ヒドロキシベンズアルデヒド 25.7g (210mmol)をエタノール 70mL に溶解し
、マロン酸 25.7g 及びメチルアミン酢酸塩 38.6g を加え、3 時間加熱還流した。
析出した結晶をろ別し、目的化合物を 24.1g 得た。

- 25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 2.23(3H, s), 2.30(1H, dd, J=15.5, 4.1Hz), 2.4
2-2.48(1H, m), 3.89-3.92(1H, m), 6.70(1H, dd, J=7.8, 1.7Hz), 6.78-6.81(2H, m)
、7.15(1H, t, J=7.8Hz), 9.50(1H, brs).

(b) 3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチルアミノプロピオン酸 エチ

ル エステル

- 実施例 7 a で得られた 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチルアミノプロ
ピオン酸 24.1g をエタノール 200mL に溶解し、濃硫酸 10mL を滴下し 8 時間加熱
還流した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ中和し、溶媒を減圧
5 下留去した。次いで水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウム
で乾燥した後減圧下溶媒を留去し、目的化合物を得た。これは精製することなく
次の反応に用いた。

- 10 (c) 3 - [N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] - 3 - (3 -
ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 エチル エステル

- 実施例 7 b で得られた 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチルアミノプロ
ピオン酸 エチル エステルの粗生成物を窒素気流下テトラヒドロフラン 200mL
に溶解し、二炭酸ジ t - ブチル 32g (150mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減
15 圧下溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エ
チル、70 : 30) により精製し、目的化合物を 37g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.1Hz), 1.47 (9H, s), 2.64 (3H, brs
, 2.84-2.96 (2H, m), 4.10-4.16 (2H, m), 5.64 (1/2H, brs), 5.82 (1/2H, brs), 6.
74-6.76 (2H, m), 6.8 (1H, d, J=7.7Hz), 7.20 (1H, t, J=8.1Hz).

- 20 (d) 3 - [N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] - 3 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピオン酸 エチル エステル
水素化ナトリウム 1.01g (23mmol) に窒素気流下テトラヒドロフラン 100mL を加
え、氷冷下実施例 7 c で得られた 3 - [N - (t - ブトキシカルボニル) - N -
メチルアミノ] - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 エチル エステ
25 ル 5.00g (16mmol) のテトラヒドロフラン溶液を加え、20 分間攪拌した後ジメ
チルカルバミン酸クロリド 1.7mL (19mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。
反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機
層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒

を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、60：40）により精製し、目的化合物を4.85g得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.1Hz), 1.47 (9H, s), 2.67 (3H, brs), 2.90-2.93 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.11-4.15 (2H, m), 5.67 (1/2H, brs), 5.85 (1/2H, brs), 6.99 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 7.10 (1H, brs), 7.32 (1H, t, d=7.9Hz).

(e) N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

10 水素化アルミニウムリチウム 770mg (20mmol)に窒素気流下テトラヒドロフラン 100mLを加え、-78℃に冷却し、実施例7dで得られた3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-3-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピオン酸 エチル エステル 4.01g (10mmol)のテトラヒドロフラン溶液を加え、20分間攪拌した後0℃までゆっくり昇温し、さらに30分間攪拌した。反応溶液に水 0.8mL、15%水酸化ナトリウム水溶液 0.8mL、水 0.8mLを順次加え、室温で30分間攪拌し、無水硫酸マグネシウムを加えた後結晶をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、20：80）により精製し、目的化合物を2.40g得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.51 (9H, s), 1.92-1.97 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.48-3.54 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 3.75 (1H, brs), 5.57-5.60 (1H, m), 7.04-7.06 (2H, m), 7.13-7.15 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=8.2Hz).

25 (f) N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-[(4-トリフルオロメチル) フェノキシ] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例7eで得られたN- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル]

ル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル 200mg (0.56mmol) を窒素気流下テトラヒドロフラン 2mL に溶解し、トリエチルアミン 0.14mL (1.0mmol) を加えた後、氷冷下メタンスルホンクロリド 0.06 mL (0.68mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を 5 酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去し、メタンスルホン酸エステルを得た。水素化ナトリウム 30mg (0.63mmol) に窒素気流下 N, N - ジメチルホルムアミド 2mL を加え、氷冷下 4 - (トリフルオロメチル) フェノール 110mg (0.63mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液を加え 30 分間攪拌し、先に得たメタンスルホン酸エス 10 テルの N, N - ジメチルホルムアミド溶液を加え室温でさらに一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル、50 : 50) ーにより精製し、目的化合物を 243mg 得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.39(9H, s), 2.34-2.47(2H, m), 2.62(3H, s), 3.02(3H, s), 3.11(3H, s), 4.07(2H, brs), 5.57(1H, brs), 6.95(2H, d, J=8.6Hz), 7.05-7.06(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.34(1H, t, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.6Hz).

20 (g) ジメチルカルバミン酸 3 - [1 - メチルアミノ - 3 - [(4 - トリフルオロメチル) フェノキシ] プロピル] フェニル エステル 塩酸塩
実施例 7 f で得られた N - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - [(4 - トリフルオロメチル) フェノキシ] プロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的 25 化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.58-2.65 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.98-3.07 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.68-3.72 (1H, m), 4.01-4.05 (1H, m), 4.31-4.34 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.7Hz), 7.18 (1H, d, J=7.4Hz), 7.31 (1H, s

), 7.42-7.50 (4H, m).

MS (FAB) m/z : 397 (M+H)⁺.

(実施例 8)

- 5 ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-86)

4-メトキシフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

- 10 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.50-2.57 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.93-3.01 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.57-3.61 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.32-4.35 (1H, m), 6.73-6.78 (4H, m), 7.18 (1H, d, J=7.8Hz), 7.34 (1H, s), 7.41-7.49 (2H, m).

MS (EI) m/z : 358 (M)⁺.

15 (実施例 9)

ジメチルカルバミン酸 3-(1-メチルアミノ-3-p-トルイルオキシプロピル)フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-82)

4-メチルフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

- 20 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.24 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.53-2.58 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.56-3.62 (1H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 6.69 (2H, d, J=8.4Hz), 7.02 (2H, d, J=8.4Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.34 (1H, s), 7.39-7.47 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 343 (M+H)⁺.

25

(実施例 10)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-78)

4-クロロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.53-2.58 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.58-3.63 (1H, m), 3.94-3.96 (1H, m),
 5 4.30-4.33 (1H, m), 6.73 (2H, d, J=9.0Hz), 7.15-7.19 (3H, m), 7.31 (1H, s),
 7.31-7.45 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 363 (M+H)⁺.

(実施例 11)

10 ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-75)

(a) N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

15 4-フルオロフェノールを用い、実施例 7 f 同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 2.30-2.42 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.94-3.98 (2H, m), 5.56 (1H, brs), 6.80-6.84 (2H, m), 6.96 (2H, t, J=8.6Hz), 7.04-7.05 (2H, m), 7.13-7.15 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=8.3Hz).

20

(b) ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩

実施例 11 a で得られた N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸
 25 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.53-2.59 (1H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.59-3.63 (1H, m), 3.92-3.96 (1H, m),

4.31-4.34 (1H, m), 6.73-6.78 (2H, m), 6.91 (2H, t, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=6.7Hz), 7.32 (1H, s), 7.42-7.47 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 347 (M+H)⁺.

5 (実施例 1 2)

エチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-2)

(a) N-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

- 10 実施例 1 1 a で得られた N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 b と同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9H, br s), 2.30-2.43 (2H, m), 3.97 (2
15 H, br s), 5.52 (1H, br s), 5.98 (0.5H, br s), 6.40 (0.5H, br s), 6.76-6.86 (5H, m), 6.95 (1H, t, J=8.4Hz), 7.21 (1H, t, J=7.8Hz).

(b) エチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩

- 20 実施例 1 2 a で得られた N-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.88 (3H, t, J=7.3Hz), 2.53 (3H, s), 2.52-
2.59 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.57-3.61 (1H, m), 3.92
25 -3.95 (1H, m), 4.30-4.34 (1H, m), 5.04-5.09 (1H, m), 6.73 (2H, dd, J=9.0Hz, 4.3Hz), 6.91 (2H, t, J=9.0Hz), 7.21-7.24 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.41-7.44 (2H, m), 9.88 (1H, br s), 10.22 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 347 (M + H)⁺.

(実施例 13)

酢酸 3- [3- (4-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-4)

- 5 (a) 酢酸 3- [1- (N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) -3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル

実施例 12 a で得られた N- [3- (4-フルオロフェノキシ) -1- (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル 100mg (0.27mmol) を窒素気流下ジクロロメタン 1mL に溶解し、トリエチルアミン 10 0.045mL (0.32mmol) 及び無水酢酸 0.030mL (0.32mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、80:20~75:25) により精製し、目的化合物を 98.7mg 得た。

- 15 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.40 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.34-2.57 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.97-3.99 (2H, m), 5.54-5.87 (1H, m), 6.82 (2H, dd, J=9.1Hz, 4.3Hz), 6.94-6.83 (3H, m), 7.02 (1H, d, J=6.2Hz), 7.18 (1H, d, J=7.1Hz), 7.36 (1H, t, J=8.1Hz).

- 20 (b) 酢酸 3- [3- (4-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 13 a で得られた酢酸 3- [1- (N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) -3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た

- 25 。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.28 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.51-2.60 (1H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 3.92-3.96 (1H, m), 4.35 (1H, br s), 6.72 (2H, dd, J=8.8Hz, 4.3Hz), 6.91 (2H, t, J=8.8Hz), 7.16 (1H, d, J=7.7Hz)

), 7.34 (1H, s), 7.43-7.50 (2H, m), 9.97 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 318 (M + H)⁺.

(実施例 14)

- 5 2, 2-ジメチルプロピオン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-
メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-5)
2, 2-ジメチルプロピオン酸クロリドを用い、実施例 13 と同様に反応を行い
目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.33 (s, 9 H), 2.54 (3H, s), 2.48-2.57 (10
1H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.55-3.59 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.32-4.36
(1H, m), 6.73 (2H, dd, J=9.1Hz, 4.3Hz), 6.91 (2H, t, J=9.1Hz), 7.11 (1H, d, J=7
.1Hz), 7.30 (1H, s), 7.43-7.50 (2H, m), 9.98 (1H, br s), 10.38 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 360 (M + H)⁺.

15 (実施例 15)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチルアミノ
プロピル]-フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-13)
4-クロロベンズアルデヒドを用い、実施例 1 と同様に反応を行い目的化合物を
アモルファスとして得た。

20 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.39 (3H, s), 2.39-2.56 (3H, m), 2.75 (1H
, br s), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.83 (1H, br s), 7.05 (2H, d, J=8.3Hz),
7.20 (2H, d, J=8.3Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 9.85 (1H, br s)
, 10.25 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 347 (M + H)⁺.

25

(実施例 16)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミ
ノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-78)

(a) 3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチル エステル

4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例 7 a ~ c と同様に反応を行い目的化合物を得た。

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.51 (9H, s), 1.91-1.98 (1H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.48-3.58 (2H, m), 3.74 (1H, br s), 5.57-5.61 (1H, m), 7.10 (2H, dt, J=8.6, 1.9Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz).

- 10 (b) N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 16 a で得られた 3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチル エステルを用い、実施例 7 d、e と同様に反応を行い目的化合物を得た。

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.40 (9H, s), 2.29-2.44 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.98 (2H, br s), 5.56 (1H, br s), 6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.30 (2H, m).

- 20 (c) ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩

実施例 16 b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-クロロフェノールを用い、実施例 7 f、6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

- 25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.59 (1H, m), 3.91-4.13 (1H, m), 4.30-4.34 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=9.0Hz), 7.15-7.19 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz).

IR(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3430, 2942 2765, 2699, 1725.

MS (FAB) m/z : 363 ($[M+H]^+$), 332, 273, 242, 207.

(実施例 17)

- 5 ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- [(4-トリフルオロメチル)フェノキシ]プロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-85)

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-トリフルオロメチルフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.58-2.64 (1H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.64-3.68 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.32-4.35 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 397 ($[M+H]^+$).

(実施例 18)

- 20 ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-メトキシフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-86)

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-メトキシフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.51-2.54 (1H, m), 2.92-2.97 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.53-3.58 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90-3.92 (1H, m), 4.34-4.36 (1H, m), 6.72-6.81 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 359 (M+H)⁺.

(実施例 19)

ジメチルカルバミン酸 3- [1-アミノ-3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-65)

(a) [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル

酢酸アンモニウムを用い、実施例 7 a~e と同様に反応を行い、目的化合物を得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.40 (9H, br s), 2.22 (2H, br s), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.84-3.96 (2H, m), 4.92 (1H, br s), 5.18 (1H, br s), 6.81 (2H, dd, J=8.8Hz, 4.3Hz), 6.95 (2H, t, J=8.8Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=7.8Hz), 7.31 (1H, t, J=7.8Hz).

15 (b) ジメチルカルバミン酸 3- [1-アミノ-3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 19 a で得られた [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.35-2.39 (1H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.64-3.71 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.53 (1H, br s), 6.74 (2H, dd, J=8.9Hz, 4.3Hz), 6.90 (2H, t, J=8.9Hz), 7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 7.31-7.39 (3H, m), 8.71 (3H, br s).

25

(実施例 20)

ジメチルカルバミン酸 3- [1-エチルアミノ-3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-67)

(a) N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] - N-エチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

水素化ナトリウム 12mg (0.28mmol)に窒素気流下N, N-ジメチルホルムアミド 2mLを加え、氷冷下実施例 19 a で得られた [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル 100mg (0.23mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液を加え、20分間攪拌した後ヨウ化エチル 0.022mL (0.28mmol)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、90:10~70:30) により精製し、目的化合物を 63mg 得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.42 (9H, br s), 2.39-2.47 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.02-3.09 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 5.44 (1H, br s), 6.82 (2H, dd, J=8.9Hz, 4.3Hz), 6.96 (2H, t, J=8.9Hz), 7.04 (1H, t, J=7.9Hz), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 6.32 (1H, t, J=7.9Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 3- [1-エチルアミノ- 3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 20 a で得られた N-1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] - N-エチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルフラスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (3H, t, J=7.2Hz), 2.60-2.65 (1H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.06-3.11 (1H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.40 (1H, br s), 6.71 (2H, dd, J=9.0Hz, 4.3Hz), 6.90 (2H, t, J=9.0Hz), 7.18 (1H, d, J=7.8Hz), 7.37 (1H, s), 7.43 (1H, t, J=7.8Hz), 7.51 (1H, d, J=7.8Hz), 9.97 (1H, br s), 10.34 (1H, br s).

(実施例 2 1)

ジメチルカルバミン酸 3- [3- (4-フルオロフェノキシ) -1-プロピル
アミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-73)

- 5 1-ヨードプロパンを用い、実施例 20 と同様に反応を行い目的化合物をアモル
ファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 1.90-2.01 (2H, m), 2
.60-2.67 (1H, m), 2.72 (2H, t, J=8.1Hz), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.07-3.
15 (1H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.83-3.89 (1H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 6.70 (10
2H, dd, J=8.9Hz, 4.3Hz), 6.90 (2H, t, J=8.9Hz), 7.19 (1H, d, J=7.9Hz), 7.37 (1
H, s), 7.43 (1H, t, J=7.9Hz), 7.51 (1H, d, J=7.9Hz), 9.88 (1H, br s), 10.27 (1
H, br s).

(実施例 2 2)

- 15 ジメチルカルバミン酸 3- [4- (4-フルオロフェニル) -1-メチルアミ
ノブチル] -フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-25)

(a) N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-オキ
ソープロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

- 実施例 7 e で得られた N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニ
20 ル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステ
ル 200mg (0.57mmol) を窒素気流下ジクロロメタン 3mL に溶解しニクロム酸ピリ
ジニウム 320mg (0.85mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液にエーテル
を加えた後、結晶をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これをシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、80：20～60：40) に
25 より精製し、目的化合物を 148mg 得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 2.59 (3H, br s), 2.95-3.01 (2
H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 6.02 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.05-7.08
(2H, m), 7.35 (1H, t, J=7.9Hz), 9.80 (1H, s).

(b) N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -4-(4-フルオロフェニル) -3-ブテニル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

- 5 水素化ナトリウム 14mg (0.31mmol) に窒素気流下テトラヒドロフラン 1mL を加え、(4-フルオロベンジル) トリフェニルホスホニウムブロミド 110mg (0.27mmol) のテトラヒドロフラン溶液を加え、2 時間攪拌した後実施例 22 a で得られた N-メチル-N- [1-(3-ニトロフェニル) -3-オキソプロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル 72mg (0.21mmol) を加え、さらに室温で 3 時間
- 10 攪拌した。反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、90 : 10 ~ 70 : 30) により精製し、目的化合物を 80mg 得た。
- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.41 (4.5H, s), 1.48 (4.5H, s), 2.47-2.90 (5H, m), 3.01 (1.5H, s), 3.02 (1.5H, s), 3.10 (1.5H, s), 3.11 (1.5H, s), 5.61-6.51 (3H, m), 6.96-7.36 (8H, m).

(c) N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -4-(4-フルオロフェニル) -ブチル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

- 20 実施例 22 b で得られた N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -4-(4-フルオロフェニル) -3-ブテニル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 42mg (1.3mmol) をメタノール 1mL に溶解し、5% パラジウム/炭素 10mg を加え、水素気流下室温で 1 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、90 : 10 ~ 75 : 25) により精製し、目的化合物を 40mg 得た。δ α

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.60-1.69 (2H, m), 2.53 (3H, br s), 2.59-2.65 (1H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 5.23 (0.5H, br s), 5.44 (0.5H, br s), 6.94-7.15 (7H, m), 7.30 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$).

5 (d) ジメチルカルバミン酸 3- [4- (4-フルオロフェニル) -1-メチルアミノブチル] -フェニル エステル 塩酸塩

実施例 22c で得られた N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -4- (4-フルオロフェニル) -ブチル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6d と同様に反応を行い目的化合物をアモ
10 ルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.39-1.47 (1H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.40-2.62 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.11 (3H, s),
3.90 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, 4.4Hz), 6.90 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.02 (2H, dd, $J=8.6\text{Hz}$,
5.5Hz), 7.19 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 9.83 (1H, br
15 s), 10.16 (1H, br s).

(実施例 23)

ジエチルカルバミン酸 3- [3- (4-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-6)

20 (a) N- [1- [(3-ジエチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

水素化ナトリウム 14mg (0.32mmol) に窒素気流下 N, N-ジメチルホルムアミド 1mL を加え、氷冷下実施例 12a で得られた N- [3- (4-フルオロフェノキシ) -1- (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸
25 t-ブチル エステル 100mg (0.27mmol) の N, N-ジメチルホルムアミドを加え 30 分間攪拌し、次いでジエチルカルバミン酸クロリド 0.041mL (0.32mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機

層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル、10：90）により精製し、目的化合物を108mg得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.19-1.28(6H, m), 1.40(9H, s), 2.31-2.44(2H, m), 2.62(3H, s), 3.37-3.47(4H, m), 3.97-3.99(2H, m), 5.56(1H, brs), 6.81-6.84(2H, m), 6.96(2H, t, J=8.6Hz), 7.05-7.11(2H, m), 7.12-7.16(1H, m), 7.34(1H, t, J=8.2Hz).

(b) ジエチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩

実施例23aで得られたN-[1-[(3-ジエチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.20-1.29(6H, m), 2.55(3H, s), 2.55-2.62(1H, m), 2.98-3.04(1H, m), 3.36-3.45(4H, m), 3.59-3.64(1H, m), 3.94-3.98(1H, m), 4.33-4.36(1H, m), 6.74-6.78(2H, m), 6.92(2H, t, J=8.6Hz), 7.21(1H, d, J=7.5Hz), 7.34(1H, s), 7.43-7.50(2H, m).

MS (FAB) m/z : 375 (M+H)⁺.

20

(実施例24)

ジイソプロピルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩（例示化合物番号2-9）

ジイソプロピルカルバミン酸クロリドを用いて実施例23と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.28(12H, brs), 2.54(3H, s), 2.54-2.59(1H, m), 2.95-3.02(1H, m), 3.57-3.62(1H, m), 3.92-3.99(2H, m), 4.05(1H, brs), 4.32-4.35(1H, m), 6.76-6.78(2H, m), 6.90(2H, t, J=8.6Hz), 7.19(1H

- 151 -

, dd, J=7.9Hz, 1.0Hz), 7.28 (1H, d, J=1.0Hz), 7.42 (1H, t, J=7.9Hz), 7.49 (1H, d, J=7.9Hz).

MS (FAB) m/z : 403 (M+H)⁺.

5 (実施例 2 5)

モルホリン-4-カルボン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-11)

モルホリン-4-カルボニルクロリドを用いて実施例 2 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

10 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.53-2.59 (1H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.54-3.64 (5H, m), 3.74 (4H, d, J=4.7Hz), 3.93-3.95 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.72-6.75 (2H, m), 6.91 (2H, t, J=8.7Hz), 7.19 (1H, d, J=6.9Hz), 7.35 (1H, s), 7.42-7.46 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 389 (M+H)⁺.

15

(実施例 2 6)

ジメチルチオカルバミン酸 O-[3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル] エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-12)

20 ジメチルチオカルバミン酸クロリドを用いて実施例 2 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.55 (3H, s), 2.55-2.63 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.62-3.68 (1H, m), 3.91-3.95 (1H, m), 4.33-4.37 (1H, m), 6.72-6.75 (2H, m), 6.90 (2H, t, J=8.7Hz), 7.11 (1H, d, J=7.8Hz), 7.26 (1H, s), 7.47 (1H, t, J=7.8Hz), 7.53 (1H, t, J=7.8Hz).

25

MS (FAB) m/z : 363 (M+H)⁺.

(実施例 2 7)

ジメチルカルバミン酸 3- [1-ジメチルアミノ-3- [(4-トリフルオロメチル)フェノキシ]プロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-142)

実施例 7 g で得られたジメチルカルバミン酸 3- [1-メチルアミノ-3- [(4-トリフルオロメチル)フェノキシ]プロピル]フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.64 (3H, s), 2.64-2.74 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.64-3.70 (1H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 4.29-4.31 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.43-7.50 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 411 ($M+H$) $^+$.

(実施例 28)

ジメチルカルバミン酸 3- [1-ジメチルアミノ-3- (4-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 2-132)

実施例 11 b で得られたジメチルカルバミン酸 3- [3- (4-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル]フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.63-2.68 (4H, m), 2.87 (3H, s), 2.92-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.54-3.60 (1H, m), 3.95-4.13 (1H, m), 4.28-4.30 (1H, m), 6.67-6.70 (2H, m), 6.91 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 361 ($M+H$) $^+$.

25 (実施例 29)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-ジメチルアミノ-3- [(4-トリフルオロメチル)フェノキシ]プロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-142)

実施例 17 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- [(4-トリフルオロメチル) フェノキシ] プロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.61 (3H, s), 2.72-2.75 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.96-3.02 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.58-3.63 (1H, m), 4.03-4.06 (1H, m), 4.27-4.31 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=8.5Hz), 7.23 (2H, d, J=8.2Hz), 7.49 (2H, d, J=8.5Hz), 7.57 (2H, d, J=8.2Hz).

MS (FAB) m/z : 411 (M+H)⁺.

10 (実施例 30)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-75)

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-フルオロフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.46-2.60 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.92-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.53-3.59 (1H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 4.33-4.34 (1H, m), 6.70-6.73 (2H, m), 6.91 (2H, t, J=8.7Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z : 347 (M+H)⁺.

(実施例 31)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-ジメチルアミノ-3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-132)

実施例 30 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.54-2.69 (1H, m), 2.60 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.85-2.96 (1H, m), 2.91 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.47-3.52 (1H, m), 3.94-3.96 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 6.66-6.70 (2H, m), 6.92 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

5 MS (FAB) m/z : 361 ($M+H$) $^+$.

(実施例 3 2)

ジメチルカルバミン酸 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 1)

10 4 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 1 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.39 (3H, s), 2.34-2.54 (3H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.80-3.87 (1H, m), 6.91 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07 (2H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 5.6Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.40-7.49 (2H, m).

15 MS (EI) m/z : 331 ($M + H$) $^+$.

(実施例 3 3)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1)

20 4 - アセチルフェノール及び 4 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 1 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.37 (3H, s), 2.33-2.54 (3H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.85 (1H, br s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.79 (1H, br s), 10.12 (1H, br s).

25

MS (FAB) m/z : 331 ($M + H$) $^+$.

(実施例 3 4)

ジメチルカルバミン酸 3- [4- (4-クロロフェニル) -1-メチルアミノ
ブチル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-26)

実施例 22a で得られた N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-オキソプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステ
5 ル及び (4-クロロベンジル) トリフェニルホスホニウムクロリドを用い、実施
例 22b~d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.40-1.48 (1H, m), 1.58-1.66 (1H, m), 2.2
0-2.28 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.40-2.57 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.11 (3H, s),
3.94 (1H, br s), 6.99-7.28 (6H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 9.77 (1H, br s), 10
10 .15 (1H, br s).

(実施例 35)

ジメチルカルバミン酸 4- [4- (4-クロロフェニル) -1-メチルアミノ
ブチル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-26)

15 実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 3-メトキシフェノール及び (4-クロロベンジル) トリフェニルホス
ホニウムクロリドを用い、実施例 22 と同様に反応を行い目的化合物をアモルフ
ァスとして得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.38-1.58 (2H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.3
9 (3H, s), 2.38-2.62 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.90 (1H, br s), 6
.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.06 (1H, d, J=6.9Hz), 7.11-7.24 (4H, m), 7.52 (1H, d, J
=8.4Hz), 9.77 (1H, br s), 10.15 (1H, br s).

25 (実施例 36)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-メトキシフェノキシ) -1-メチルア
ミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-87)

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ

ニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 3 - メトキシフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.52-2.58 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.60 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 6.36-6.38 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.9Hz, 1.9Hz), 7.11 (1H, t, J=8.9Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z : 359 (M+H)⁺.

10 (実施例 37)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2 - メトキシフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 88)

実施例 16 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 2 - メトキシフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.56 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.86-3.93 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.08-4.11 (1H, m), 4.43-4.46 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=7.9Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z : 359 (M+H)⁺.

(実施例 38)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 79)

(a) [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル
実施例 16 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェ

ニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 3 - クロロフェノールを用い、実施例 7 f 同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9H, s), 2.30-2.41 (2H, m), 2.60 (3H, s),
5 , 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.00 (2H, brs), 5.54 (1H, brs), 6.77 (1H, dd, J=8.2,
2.4Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, t, J=8.2Hz), 7.28-
.30 (2H, m).

(b) ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチ
10 ルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 3 8 a で得られた [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチ
ルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - N - メチルカルバミン酸 t -
ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.93-3.0
5 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.60 (1H, m), 3.92-3.97 (1H, m),
4.31-4.35 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 6.78 (1H, t, J=2.1Hz), 6.9
0 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 7.14 (1H, t, J=8.1Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.60
(2H, d, J=8.5Hz).

20 MS (EI) m/z : 363 (M+H)⁺.

(実施例 3 9)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミ
ノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 8 0)

25 実施例 1 6 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エス
テル及び 2 - クロロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的
化合物をアモルファスとして得た。

- 158 -

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.55 (3H, s), 2.58-2.65 (1H, m), 2.98-3.06 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.59-3.65 (1H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.3Hz), 6.87 (1H, td, J=8.1Hz, 1.3Hz), 7.13 (1H, td, J=8.1Hz, 1.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.6Hz), 7.66 (2H, d, J=8.6Hz), 9.90 (1H, br s), 10.20 (1H, br s).

MS (EI) m/z : 363 (M+H)⁺.

(実施例 40)

ジメチルカルバミン酸 4-(1-メチルアミノ-3-p-トルイルオキシプロピル)フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-82)

実施例 16b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 及び 4-メチルフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.24 (3H, s), 2.46-2.54 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.95-3.00 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.52-3.58 (1H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 4.33-4.37 (1H, m), 6.68 (2H, d, J=8.5Hz), 7.01 (2H, d, J=8.5Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5Hz), 7.61 (2H, d, J=8.6Hz).

MS (EI) m/z : 342 (M)⁺.

(実施例 41)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-135)

実施例 16d で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60 (3H, s), 2.64-2.68 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.90-2.98 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.50-3.54 (1H, m), 3.95

-3.98 (1H, m), 4.26-4.28 (1H, m), 6.67 (2H, d, J=8.9Hz), 7.18 (2H, d, J=8.9Hz), 7.23 (2H, d, J=8.5Hz), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz).

MS (EI) m/z : 376 (M)⁺.

5 (実施例 4 2)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-13)

4-アセチルフェノール及び4-クロロベンズアルデヒドを用い、実施例 1 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.37 (3H, s), 2.31-2.53 (3H, m), 2.68-2.79 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.84 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J=8.2Hz), 7.20 (2H, d, J=8.2Hz), 7.22 (2H, d, J=8.1Hz), 7.52 (2H, d, J=8.1Hz), 9.85 (1H, br s), 10.15 (1H, br s).

MS (EI) m/z : 347 (M + H)⁺.

15

(実施例 4 3)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-101)

20 実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 2, 4-ジフルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.50-2.61 (1H, m), 2.92-3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.58-3.67 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 6.67-6.85 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z : 365 (M + H)⁺.

(実施例 4 4)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -
1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-1
0 6)

- 5 実施例 1 6 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 2-クロロ-4-フルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に
反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 2.95-3.0
10 7 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 4.05-4.12 (1H, m),
4.38-4.45 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.8Hz), 6.83-6.89 (1H, m), 7.10 (
1H, dd, J=8.0Hz, 3.0Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z: 381 (M + H)⁺.

15 (実施例 4 5)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-アセチルフェノキシ) -1-メチルア
ミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-8 9)

- 実施例 1 6 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
20 テル及び 4-アセチルフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目
的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (6H, s), 2.52-2.66 (1H, m), 2.97-3.0
7 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.63-3.73 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m),
4.30-4.38 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.9Hz), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.59 (2H, d
25 , J=8.6Hz), 7.87 (2H, d, J=8.9Hz).

MS (FAB) m/z: 371 (M + H)⁺.

(実施例 4 6)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-107)

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 2, 4-ジクロロフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.55-2.66 (1H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.05 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 397 ($M + H$) $^+$.

(実施例 47)

15 ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3, 4-ジクロロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-110)

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3, 4-ジクロロフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.57 (1H, br s), 2.98 (1H, br s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.52-3.62 (1H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.31 (1H, br s), 6.66 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.8Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.93 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 397 ($M + H$) $^+$.

(実施例 48)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-92)

(a) N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

- 5 トリフェニルホスフィン 420mg (1.6mmol) を窒素気流下テトラヒドロフラン 4mL に溶解し、40% アゾジカルボン酸ジエチル/トルエン溶液 0.72mL (1.6mmol) を加え、室温で30分間攪拌し、4-ニトロフェノール 190mg (1.4mmol) を加え、30分間攪拌し、次いで実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 400mg (1.1mmol) を加え、さらに5時間攪拌した。
- 10 反応溶液に水を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、50:50) により
- 15 精製し、目的化合物を 392mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.39 (9H, s), 2.39-2.49 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.11-4.13 (2H, m), 5.60 (1H, br s), 6.95 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.27-7.31 (2H, m), 8.20 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$).

- 20 (b) ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 48a で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6d と同様に反応を行い目的化合物をアモ

25 ルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.62-2.66 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.72-3.75 (1H, m), 4.07-4.11 (1H, m), 4.29-4.32 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59 (2H, d

, J=8.4Hz), 8.15 (2H, d, J=9.2Hz).

IR(KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3430, 2941 2756, 2698, 2446, 1724.

MS m/z: 374 (M+H)⁺.

5 (実施例 49)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-アミノフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-95)

(a) N-[3-(4-アミノフェノキシ)-1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 48a で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 1.13g (2.4mmol) をメタノール 11mL に溶解し、5%パラジウム/炭素 110mg を加え、水素気流下室温で 1 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、目的化合物を 820mg 結晶として得た。

融点: 146 ~ 149 °C

(b) ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-アミノフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 2 塩酸塩

実施例 49a で得られた N-[3-(4-アミノフェノキシ)-1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.27-2.36 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.60-2.62 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.61-3.63 (1H, m), 3.94-3.96 (1H, m), 4.38-4.41 (1H, m), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19-7.25 (4H, m), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z : 344 (M+H)⁺.

(実施例 50)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-アセチルアミノフェノキシ) -1-メ
5 チルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-97)

(a) [3- (4-アセチルアミノフェノキシ) -1- [(4-ジメチルカルバ
モイルオキシ) フェニル] プロピル] -メチル-カルバミン酸 t-ブチル エステ
ル

実施例 49 a で得られた N- [3- (4-アミノフェノキシ) -1- [(4-ジ
10 メチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸
t-ブチル エステル 100mg (0.23mmol) を窒素気流下ピリジン 1mL に溶解し、無
水酢酸 0.026mL (0.28mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に 0.5
規定塩酸水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を 0.5 規定塩酸水
溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶
15 媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) によ
り精製し、目的化合物を 106mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 2.32-2.43 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.
01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.97 (2H, brs), 5.52 (1H, brs), 6.22 (1H, s), 6.27-6.31
(2H, m), 7.03 (1H, t, J=8.0Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5Hz), 7.29 (2H, brs).

20

(b) ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-アセチルアミノフェノキシ) -
1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 50 a で得られた [3- (4-アセチルアミノフェノキシ) -1- [(4-
ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -メチル-カルバミン酸
25 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモ
ルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.13 (3H, s), 2.43-2.53 (1H, m), 2.47 (3H
, s), 2.88-2.90 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.57-3.62 (1H, m), 3.87

-3.89 (1H, m), 4.32-4.34 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=8.7Hz), 7.18 (2H, d, J=8.1Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.1Hz), 7.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 386 (M+H)⁺.

5 (実施例 5 1)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-クロロフェノキシ) -1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-136)

実施例 38b で得られたジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-クロロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60 (3H, brs), 2.60-2.71 (1H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.49-3.55 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.24-4.29 (1H, m), 6.64 (1H, ddd, J=8.4Hz, 2.2Hz, 0.8Hz), 6.74 (1H, t, J=2.2Hz), 6.92 (1H, ddd, J=8.4Hz, 2.2Hz, 0.8Hz), 7.15 (1H, t, J=8.2Hz), 7.23 (2H, d, J=8.7Hz), 7.57 (2H, d, J=8.7Hz).

MS (FAB) m/z : 377 (M+H)⁺.

(実施例 5 2)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (2-クロロフェノキシ) -1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-137)

実施例 39 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [3- (2-クロロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.58 (3H, s), 2.69-2.77 (1H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.47-3.53 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.32-4.35 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J=7.9Hz, 1.3Hz), 6.89 (1H, td, J=7.9Hz, 1.3Hz), 7.15 (1H, td, J=7.9Hz, 1.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.7Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.9Hz, 1.6Hz), 7.66 (2H, d, J=8.7Hz).

MS (FAB) m/z : 377 (M+H)⁺.

(実施例 53)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (3-ニトロフェノキシ)
5) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-94)

(a) N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3- (3-
ニトロフェノキシ) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステ
ル

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
10 ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 3-ニトロフェノールを用い、実施例 7f と同様に反応を行い目的化合
物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 2.39-2.48 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.0
2 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.09-4.15 (2H, m), 5.63 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz),
15 7.23 (1H, d, J=8.2Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.43 (1H, t, J=8.2Hz), 7.72 (1H, s)
, 7.83 (1H, d, J=8.2Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (3-ニトロフェ
ノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

20 実施例 53a で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3- (3-ニトロフェノキシ) プロピル] -N-メチルカルバミン酸
t-ブチル エステルを用い、実施例 6d と同様に反応を行い目的化合物を得た
。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.64-2.67 (1H, m), 2.96-3.0
25 9 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.70-3.74 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m),
4.32-4.36 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.4Hz), 7.21 (1H, d, J=8.4Hz), 7.3
9 (1H, t, J=8.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.2Hz
, 2.4Hz).

MS (FAB) m/z : 374 (M+H)⁺.

(実施例 5 4)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) -1-メ
5 チルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-102)
実施例 16 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 3, 4-ジフルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を
行い目的化合物をアモルファスとして得た。

10 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, br s), 2.55-2.62 (1H, m), 2.92-
3.02 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.52-3.59 (1H, m), 3.89-3.95 (1H,
m), 4.28-4.35 (1H, m), 6.45-6.51 (1H, m), 6.61 (1H, ddd, J=11.9Hz, 6.6Hz, 2.2
Hz), 7.00 (1H, q, J=9.4Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz) 9.93
(1H, br s), 10.30 (1H, br s).

15 MS (FAB) m/z : 365 (M + H)⁺.

(実施例 5 5)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -
1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-1
20 04)
実施例 16 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 4-クロロ-3-フルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に
反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, br s), 2.51-2.62 (1H, m), 2.91-
3.04 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.53-3.62 (1H, m), 3.90-3.98 (1H,
m), 4.27-4.34 (1H, m), 6.52-6.55 (1H, m), 6.60 (1H, dd, J=10.7Hz, 2.7Hz), 7.
18-7.25 (3H, m), 7.59 (2H, d, J=8.3Hz), 9.94 (1H, br s), 10.32 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 381 ($M + H$)⁺.

(実施例 5 6)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-シアノフェノキシ) -1-メチルアミノ
5 ノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-91)

実施例 1 6 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 4-ヒドロキシベンゾニトリルを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を
行い目的化合物をアモルファスとして得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.51 (3H, br s), 2.55-2.68 (1H, m), 2.95-
3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.64-3.72 (1H, m), 3.98-4.07 (1H,
m), 4.25-4.35 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.3Hz), 7.53 (2
H, d, J=8.8Hz), 7.58 (2H, d, J=8.3Hz) 9.96 (1H, br s), 10.36 (1H, br s).

MS (EI) m/z : 354 ($M + H$)⁺.

15

(実施例 5 7)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-ブromoフェノキシ) -1-メチルアミ
ノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-81)

実施例 1 6 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
20 ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 4-ブromoフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的
化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.51 (3H, br s), 2.52-2.62 (1H, m), 2.92-
3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.53-3.61 (1H, m), 3.88-3.97 (1H,
25 m), 4.28-4.38 (1H, m), 6.66 (2H, d, J=9.0Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 7.31 (2
H, d, J=9.0Hz), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz) 9.91 (1H, br s), 10.22 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 407 ($M + H$)⁺.

(実施例 58)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-11)

- 5 実施例 16b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 及び 4-フルオロ-2-メチルフェノール を用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.19 (3H, s), 2.51 (3H, br s), 2.53-2.63 (1H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.54-3.62 (1H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.28-4.37 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.7Hz, 4.5Hz), 6.73 (1H, t, J=8.7Hz, 3.0Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.7Hz, 3.0Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.60 (2H, d, J=8.5Hz) 9.94 (1H, br s), 10.32 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 361 (M + H)⁺.

15

(実施例 59)

ジメチルカルバミン酸 4-(1-メチルアミノ-3-m-トルイルオキシプロピル)フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-83)

- 20 実施例 16b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 及び 3-メチルフェノール を用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.28 (3H, s) 2.52 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.53-3.61 (1H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 6.56-6.62 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=7.6Hz), 7.10 (1H, t, J=7.6Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 9.93 (1H, br s), 10.25 (1H, br s).

MS(EI) m/z: 343 (M + H)⁺.

(実施例 60)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3, 4-ジメチルフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-114)

- 5 実施例 16 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3, 4-ジメチルフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.51 (3H, br s), 2.45-2.58 (1H, m), 2.87-3.00 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.48-3.57 (1H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 4.34 (1H, br s), 6.51 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.6Hz), 6.59 (1H, d, J=2.6Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz), 9.90 (1H, br s), 10.24 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 357 (M + H)⁺.

15

(実施例 61)

ジメチルカルバミン酸 (R) -4- [3- (3-クロロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-79)

- 20 (a) (R) -3- t-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 メチル エステル

Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183 に記載されている手法によって合成した (R) -3-アミノ-3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例 6 a と同様に反応を行い目的化合物を得た。これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、目的化合物を光学純度 99% 以上の結晶として得た。なお、光学純度の測定にはダイセル化学工業社製の CHIRALCEL OD カラムを用いた HPLC (ヘキサン: イソプロピルアルコール=95:5) を用いた。

25

融点: 130 ~ 132 °C

- 171 -

(b) (R) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル

実施例 6 1 a で得られた (R) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例 7 d、e
5 と同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.51 (9H, s), 1.92-1.97 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.43 (1H, br), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.51-3.58 (2H, m), 3.73-3.77 (1H, br), 5.57-5.59 (1H, m), 7.10 (2H, d, J=7.7Hz), 7.28 (2H, d, J=7.7 Hz).

10

(c) (R) - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル

実施例 6 1 b で得られた (R) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び
15 3 - クロロフェノールを用い、実施例 7 f と同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9H, s), 2.34-2.44 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.00 (2H, br s), 5.54 (2H, br s), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.89 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.1Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4Hz), 7.17 (1H, t, J=8.1Hz)
20), 7.29 (2H, br s).

(d) (R) - N - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル

25 水素化ナトリウム 1.75g (40mmol)に窒素気流下N, N-ジメチルホルムアミド 30mL を加え、氷冷下実施例 6 1 c で得られた (R) - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル 7.00g (16mmol)のN, N-ジメチルホルムアミ

ドを加え 30 分間攪拌し、次いでヨウ化メチル 1.9mL (30mmol)を加え、室温に昇温し一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル

5、95：5～85：15）により精製し、目的化合物を 6.14g 得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9H, s), 2.35-2.44 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.00 (2H, br), 5.54 (1H, br), 6.78 (1H, d, J=8.3Hz), 7.10 (2H, d, J=8.4Hz), 7.18 (1H, t, J=8.3Hz), 7.29 (2H, m).

10 (e) ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 6 1 d で得られた (R) - N - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物

15 をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.60 (1H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 6.78 (1H, t, J=2.1Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 7.14 (1H, t, J=8.1Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.60 (2H, d, J=8.5Hz).

20

MS(EI) m/z: 363 (M + H)⁺

(実施例 6 2)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 7 8)

25

実施例 6 1 b で得られた (R) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び 4 - クロロフェノールを用い、実施例 6 1 c ~ e と同様に反応を行い目的化合物

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.59 (1H, m), 3.91-4.13 (1H, m), 4.30-4.34 (1H, m), 6.71 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.15-7.19 (4H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

$[\alpha]_D^{22} +72$ (c 0.37, CHCl_3)

(実施例 6 3)

ジエチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-7)

(a) N- [3- (4-クロロフェノキシ) -1- (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 16 c で得られた [3- (4-クロロフェノキシ) -1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 b と同様に反応を行い目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.41 (9H, s), 2.29-2.39 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.97 (2H, br s), 5.21 (1H, br s), 5.51 (1H, br s), 6.79-6.82 (4H, m), 7.17 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

(b) ジエチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 6 3 a で得られた N- [3- (4-クロロフェノキシ) -1- (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 2 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18-1.27 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.49-2.58 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.34-3.45 (4H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.32 (1H, br s), 6.71 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.95 (1H, br s), 10.31 (1H, br s)

MS (EI) m/z: 391

(M + H)⁺

5 (実施例 6 4)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-アミノフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-96)

(a) N- [3- (3-アミノフェノキシ) -1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

10 ル

実施例 5 3 a で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3- (3-ニトロフェノキシ) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 4 9 a と同様に反応を行い目的化合物を得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.28-2.33 (1H, m), 2.34-2.47 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.98-4.06 (2H, m), 5.52 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J=6.7Hz), 6.99 (1H, brs), 7.08-7.12 (3H, m), 7.19 (1H, t, J=8.2Hz), 7.27-7.33 (2H, m)

20 (b) ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-アミノフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩

実施例 6 4 a で得られた N- [3- (3-アミノフェノキシ) -1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモ

25 ルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2.28-2.39 (1H, m), 2.39 (3H, t, J=5.0Hz), 2.59-2.64 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.56-3.63 (1H, m), 3.90-3.95 (1H, m), 4.38-4.42 (1H, m), 6.66-6.75 (3H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.56 (

2H, d, J=8.4Hz).

MS (FAB) m/z : 344 (M+H)⁺.

(実施例 6 5)

- 5 ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-アセチルアミノフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-98)
 (a) [3- (3-アセチルアミノフェノキシ) -1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -メチル-カルバミン酸 t-ブチル エステル
- 10 実施例 6 4 a で得られた N- [3- (3-アミノフェノキシ) -1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 5 0 a と同様に反応を行い目的化合物を得た。
- 15 (b) ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-アセチルアミノフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩
 実施例 6 5 a で得られた [3- (3-アセチルアミノフェノキシ) -1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -メチル-カルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモ
 20 ルファスとして得た。
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.13 (3H, s), 2.48 (4H, br s), 2.86 (1H, br s), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.74 (1H, br s), 3.86 (1H, br s), 4.28 (1H, br s), 6.50 (1H, d, J=5.9Hz), 6.59 (1H, br s), 7.13-7.16 (3H, m), 7.36-7.37 (1H, m), 7.57 (2H, br s), 8.41 (1H, br s), 9.82 (1H, br s), 10.01 (1H, br
 25 s).

MS (FAB) m/z : 386 (M+H)⁺.

(実施例 6 6)

ジメチルカルバミン酸 4-〔1-メチルアミノ-3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル〕フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-93)

- 実施例 16b で得られた N-〔1-〔(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル〕-3-ヒドロキシプロピル〕-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 2-ニトロフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.56 (3H, s), 2.62-2.70 (1H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.75-3.81 (1H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 6.96 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, td, $J=8.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, td, $J=8.0\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 374 ($M+H$) $^+$.

(実施例 67)

- 15 ジメチルカルバミン酸 4-(1-メチルアミノ-3-フェノキシプロピル)フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-74)

- 実施例 16b で得られた N-〔1-〔(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル〕-3-ヒドロキシプロピル〕-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及びフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.48-2.59 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.93-3.00 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.56-3.62 (1H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.34-4.38 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.17-7.24 (4H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

- 25 MS (EI) m/z : 329 ($M+H$) $^+$.

(実施例 68)

ジメチルカルバミン酸 4-〔3-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチルア

-177-

ミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-76)

実施例 16b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 3-フルオロフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目
5 的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.93-3.0
0 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.61 (1H, m), 3.93-3.97 (1H, m),
4.32-4.35 (1H, m), 6.50 (1H, dt, $J=10.8\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.57 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 2.3
Hz), 6.62 (1H, td, $J=8.3\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.13-7.20 (3H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)
10 9.93 (1H, br s), 10.28 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(実施例 69)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチルア
15 ミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-77)

実施例 16b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 2-フルオロフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目
的化合物をアモルファスとして得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.53-2.63 (1H, m), 2.97-3.0
9 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.61-3.67 (1H, m), 4.06-4.13 (1H, m),
4.39-4.41 (1H, m), 6.79-6.90 (2H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.5$
Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$) 9.91 (1H, br s), 10.23 (1H, br s).

MS (EI) m/z : 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

(実施例 70)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-ジメチルアミノ-3-(3-フルオロフェノ
キシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-133)

実施例 68 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60 (3H, s), 2.60-2.73 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.91-3.02 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.49-3.55 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.26-4.29 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=10.7Hz, 2.3Hz), 6.53 (1H, d, J=8.3Hz, 2.3Hz), 6.64 (1H, td, J=8.3Hz, 2.3Hz), 7.14-7.24 (3H, m), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz).

MS (EI) m/z : 360 (M)⁺.

10

(実施例 71)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-ジメチルアミノ-3- (2-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-134)

実施例 69 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [3- (2-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.58 (3H, s), 2.68-2.73 (1H, m), 2.95 (4H, br s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.49-3.56 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.31 (1H, br s), 6.78 (1H, t, J=8.3Hz), 6.87-6.92 (1H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=7.9Hz), 7.64 (2H, d, J=7.9Hz).

20

MS (EI) m/z : 360 (M)⁺.

(実施例 72)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-アセチルフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-90)

25

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3-アセチルフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目

的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.47-2.66 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.93-3.06 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.61-3.70 (1H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.34 (1H, br s), 7.51 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 10.10 (2H, br s).

MS(EI) m/z : 371 ($M + H$) $^+$.

(実施例 7 3)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロ-3-メチルフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-113)

実施例 16 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-クロロ-3-メチルフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.28 (3H, s), 2.50-2.62 (1H, m), 2.51 (3H, br s), 2.89-3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.50-3.59 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.27-4.37 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.9Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.96 (1H, br s), 10.33 (1H, br s).

MS(EI) m/z : 377 ($M + H$) $^+$.

(実施例 7 4)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-109)

実施例 16 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ

ニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 3 - クロロ - 4 - フルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.51 (3H, br s), 2.50-2.63 (1H, m), 2.91-3.04 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.51-3.60 (1H, m), 3.88-3.97 (1H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 6.65 (1H, dt, J=8.9Hz, 3.0Hz), 6.81 (1H, dd, J=6.0Hz, 3.0Hz), 6.99 (1H, t, J=8.9Hz), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 9.98 (1H, br s), 10.34 (1H, br s).

MS(EI) m/z: 381 (M + H)⁺.

10

(実施例 7 5)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - アセチルフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1 4 6)

実施例 4 5 で得られたジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - アセチルフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.62 (3H, br s), 2.67-2.79 (1H, br s), 2.90 (3H, br s), 2.99 (1H, br s), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.63 (1H, br s), 4.06 (1H, br s), 4.30 (1H, br s), 6.78 (2H, d, J=8.7Hz), 7.22 (2H, d, J=8.2Hz), 7.57 (2H, d, J=8.2Hz), 7.87 (2H, d, J=8.7Hz).

20

MS(EI) m/z: 384 (M + H)⁺.

(実施例 7 6)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1 5 9)

25

実施例 5 4 で得られたジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例

3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.61 (3H, br s), 2.60-2.75 (1H, m), 2.90 (3H, br s), 2.88-3.00 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.45-3.55 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, br s), 6.40-6.47 (1H, m), 6.56 (1H, ddd, $J=11.7\text{Hz}, 6.5\text{Hz}, 2.9\text{Hz}$), 7.01 (1H, q, $J=9.4\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 378 ($M + H$) $^+$.

(実施例 77)

10 ジエチルカルバミン酸 4- [3- (3-クロロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-8)

実施例 38a で得られた [3- (3-クロロフェノキシ) -1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 *t*-ブチル エステルを用い、実施例 63 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18-1.28 (6H, m), 2.51 (3H, s), 2.50-2.61 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.36-3.44 (4H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.34 (1H, br s), 6.68 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.77 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.95 (1H, br s), 10.28 (1H, br s) ..

(実施例 78)

25 ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-161)

実施例 55 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.61 (3H, br s), 2.62-2.75 (1H, m), 2.90 (3H, br s), 2.96 (1H, br s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.46-3.55 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.26 (1H, br s), 6.49 (1H, dd, J=8.8Hz, 1.8Hz), 6.55 (1H, dd, J=10.6Hz, 2.6Hz,), 7.21 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, d, J=8.8Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz).

MS(EI) m/z: 394 (M + H)⁺.

(実施例 79)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3, 5-ジフルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-103)
実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3, 5-ジフルオロフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, br s), 2.52-2.63 (1H, m), 2.91-3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.52-3.61 (1H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.30 (1H, br s), 6.32 (2H, dd, J=8.8Hz, 2.1Hz), 6.38 (1H, t, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5Hz), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz), 9.99 (1H, br s), 10.38 (1H, br s).

MS(EI) m/z: 365 (M + H)⁺.

(実施例 80)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-117)

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3, 4, 5-トリフルオロフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に

反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, br s), 2.52-2.63 (1H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.49-3.58 (1H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 6.37-6.47 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.99 (1H, br s), 10.34 (1H, br s).

MS(EI) m/z : 381 ($M + H$) $^+$.

(実施例 81)

ジメチルカルバミン酸 (S)-4-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-79)

(a) (S)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸 t-ブチル エステル

Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183 に記載されている手法によって合成した (S)-3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例 61 a、b と同様に反応を行い目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.42 (9H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.09 (1H, br s), 5.42 (1H, br s), 7.07 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(b) ジメチルカルバミン酸 (S)-4-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩

実施例 81 a で得られた (S)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3-クロロフェノールを用い、実施例 7 f、実施例 61 d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.93-3.0 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.60 (1H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.68 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, 2.1Hz), 6.78 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.9

0 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 7.14 (1H, t, J=8.1Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.60 (2H, d, J=8.5Hz).

(実施例 8 2)

- 5 ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 7 8)
- 実施例 8 1 a で得られた (S) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び 4 - クロロフェノールを用い、実施例 7 f、実施例 6 1 d、e と同様に反応を行
- 10 い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.59 (1H, m), 3.91-4.13 (1H, m), 4.30-4.34 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=9.0Hz), 7.15-7.19 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz).

15

(実施例 8 3)

N - エチル - N - メチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 10)

- 20 (a) N - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - [4 - (N - エチル - N - メチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル

実施例 6 3 a で得られた N - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル 200mg (0.51mmol) をジクロロメタン 3mL に溶解し、N, N - カルボニルジイミダゾール 165mg (1.0mmol) を加え室温で一晩攪拌した後、エチルメチルアミン 0.09mL (1.0mmol) を加え、さらに 1 日間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒

25

を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、80：20～60：40）により精製し、目的化合物を96mg得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.17-1.26 (6H, m), 1.41 (9H, s), 2.33-2.57 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.41 (2H, q, J=7.1Hz), 3.46 (2H, q, J=7.1Hz), 3.98 (2H, br s), 5.56 (1H, br s), 6.81 (2H, d, J=9.0Hz), 7.10 (2H, d, J=6.4Hz), 7.22 (2H, d, J=9.0Hz), 7.29 (2H, d, J=6.4Hz).

(b) N-エチル-N-メチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩

10 実施例83aで得られたN-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-[4-(N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ)フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.19 and 1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 2.50 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 2.98 and 3.06 (3H, s), 3.40 and 3.46 (2H, q, J=7.1Hz), 3.53-3.60 (1H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 4.32 (1H, br s), 6.71 (2H, d, J=8.9Hz), 7.15-7.20 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 9.93 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

20 (実施例84)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩(例示化合物番号1-160)

25 実施例79で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60 (3H, br s), 2.63-2.75 (1H, m), 2.90 (3H, br s), 2.92-3.03 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.44-3.55 (1H, m)

, 3.92-4.00 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 6.23-6.32 (2H, m), 6.40 (1H, t, J=8.9Hz, 2.2Hz), 7.24 (2H, d, J=8.5Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz).

MS(EI) m/z: 378 (M + H)⁺.

5 (実施例 8 5)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) -1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-158)

10 実施例 4 3 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [3- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.59 (3H, br s), 2.63-2.75 (1H, m), 2.94 (3H, br s), 2.90-3.01 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.47-3.57 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 6.68-6.78 (2H, m), 6.79-6.87 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.3Hz), 7.63 (2H, d, J=8.3Hz).

15 MS(EI) m/z: 378 (M + H)⁺.

(実施例 8 6)

20 ジメチルカルバミン酸 4- [1-ジメチルアミノ-3- (3-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-151)

実施例 5 3 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (3-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.62 (3H, d, J=4.7Hz), 2.70-2.78 (1H, m), 2.89 (3H, d, J=4.7Hz), 2.99-3.09 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.63-3.69 (1H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.3Hz), 7.24 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40 (1H, t, J=8.2Hz), 7.55-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.3Hz).

MS (EI) m/z : 387 (M)⁺.

(実施例 87)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-クロロフェニルアミノ) -1-メチル
5 アミノプロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-52)

(a) N- [3- [N- t-ブトキシカルボニル) -N-メチルアミノ] -3-
[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N- (3-クロ
ロフェニル) カルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
10 ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル 100mg (0.28mmol) を窒素気流下テトラヒドロフラン 1.5mL に溶解し、トリ
エチルアミン 0.07mL (0.50mmol) を加えた後、氷冷下メタンスルホンクロリド
0.03mL (0.34mmol) を加え、室温で 45 分間攪拌した。反応溶液に水を加え、水
層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
15 で乾燥した後減圧下溶媒を留去し、メタンスルホン酸エステルを得た。水素化ナ
トリウム 15mg (0.33mmol) に窒素気流下 N, N-ジメチルホルムアミド 1.5mL を
加え、氷冷下 (3-クロロフェニル) カルバミン酸 t-ブチル エステル 75mg
(0.33mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液を加え 30 分間攪拌し、先に得
たメタンスルホン酸エステルの N, N-ジメチルホルムアミド溶液を加え室温で
20 さらに 2 日間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去し
た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、60
: 40) により精製し、目的化合物を 106mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.10-2.18 (2H, m),
25 2.56 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.67 (2H, brs), 5.44 (1H, brs), 7.06 (2H
, d, J=8.6Hz), 7.11 (1H, d, J=8.3Hz), 7.17-7.29 (5H, m).

(b) ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-クロロフェニルアミノ) -1-

メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩

実施例 8 7 a で得られた N - [3 - [N - t - ブトキシカルボニル) - N - メチ
ルアミノ] - 3 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル]
- N - (3 - クロロフェニル) カルバミン酸 t - ブチル エステルを用い、実施
5 例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.46 (3H, s), 2.77-2.82 (1H, m), 3.01 (3H
, s), 3.10 (3H, s), 3.21 (1H, t, J=10.7Hz), 3.36 (2H, br s), 4.08 (1H, br s),
7.25 (2H, d, J=8.0Hz), 7.33 (2H, d, J=6.7Hz), 7.46 (1H, br s), 7.56 (1H, s),
7.63 (2H, br s).

10 MS (EI) m/z : 361 (M)⁺.

(実施例 8 8)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) -
1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1
15 9 5)

3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを用い、実施例 4 8 と同様に反応を行い目
的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.62-2.68 (1H, m), 3.01 (3H
, s), 3.01-3.07 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.08-4.10 (1H, m),
20 4.23-4.31 (1H, m), 6.63-6.68 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=8.6Hz), 7.59 (2H, d, J=
8.6Hz), 8.05 (1H, t, J=8.9Hz).

MS (FAB) m/z : 392 (M+H)⁺.

(実施例 8 9)

25 ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - ジメチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキ
シ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1 4 9)

実施例 4 8 b で得られたジメチルカルバミン酸 4 - [1 - メチルアミノ - 3 -
(4 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同

様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.62 (3H, br s), 2.72-2.79 (1H, m), 2.88 (3H, br s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.28-4.31 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 387 (M) $^+$.

(実施例 90)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロ-3-ニトロフェノキシ) -1-
10 -メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-116)

実施例 16 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エ
15 テル及び 4-クロロ-3-ニトロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反
応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.59-2.67 (1H, m), 2.97-3.1
0 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m),
4.28-4.31 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.2
8 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

20 MS (FAB) m/z : 408 ($M+H$) $^+$.

(実施例 91)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (2, 3, 5-トリフル
オロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-1
25 18)

実施例 16 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エ
ステル及び 2, 3, 5-トリフルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に

- 190 -

反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.62-2.68 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.02-3.11 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.62-3.66 (1H, m), 4.09-4.12 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 6.35-6.39 (1H, m), 6.49-6.54 (1H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

MS (FAB) m/z : 383 ($M+H$) $^+$.

(実施例 9 2)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-フルオロフェニルアミノ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-51)
(3-フルオロフェニル) カルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 8 7 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.46 (3H, s), 2.76-2.82 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.20-3.26 (1H, m), 3.34-3.45 (2H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.30-7.42 (4H, m), 7.64 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 346 ($M+H$) $^+$.

(実施例 9 3)

ジメチルカルバミン酸 4- [2- (4-クロロフェノキシ) -1-メチルアミノエチル] -フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-34)

(a) 2- (4-クロロフェノキシ) -1- [(4-メトキシメトキシ) フェニル] エタノン

Chem. Abs (r. 1968, 68, 87026 に記載されている手法によって合成した 1-ヨード-4-メトキシメトキシベンゼン 1.72g (6.5mmol) を窒素気流下テトラヒドロフラン 40mL に溶解し、 -78°C に冷却し、1.5 規定ブチルリチウム/ヘキサン溶液 4.3mL (6.5mmol) をゆっくり滴下し、30 分間攪拌した後、Tetrahedron, 1998, 54, 15861 に記載されている手法によって合成した 2- (4-クロロフェノキシ) -N-メトキシ-N-メチルアセタミド 1.00g (4.4mmol) のテト

ラヒドロフラン溶液を加え、さらに 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、95：5～80：20）により精製し、目的化合物を
5 1.02g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.49 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

10 (b) 2-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン

実施例 93a で得られた 2-(4-クロロフェノキシ)-1-[(4-メトキシメトキシ)フェニル]エタノン 1.01g (3.3mmol) をアセトン 10mL に溶解し、4 規定塩酸水溶液 10mL を加え室温で一晩攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去し目的化合物を 0.85g 得た。これは精製することなく次の反応に付した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 5.34 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

20

(c) ジメチルカルバミン酸 4-[2-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノエチル]-フェニル エステル 塩酸塩

実施例 93b で得られた 2-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノンを用い、実施例 1a、d～f と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.36 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.27-4.36 (2H, m), 4.60 (1H, dd, $J=11.3\text{Hz}$, 9.2Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.21 (2H, b

r s).

MS (FAB) m/z : 349 ($M + H$)⁺

(実施例 9 4)

- 5 ジメチルカルバミン酸 3- [3- (3-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-76)

3-フルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.41-2.61 (1H, m), 2.53 (3H, br s), 2.90-
10 3.02 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.59-3.65 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.32 (1H, br s), 6.51 (1H, dt, J=11.0Hz, 2.2Hz), 6.57-6.64 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.41-7.47 (2H, m), 9.94 (1H, br s), 10.36 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 347 ($M + H$)⁺.

15

(実施例 9 5)

ジメチルカルバミン酸 3- [1-メチルアミノ-3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-92)

実施例 7 e で得られた N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル]
20]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 48 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.65-2.70 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.75-3.81 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m),
25 4.30 (1H, dd, J=9.9Hz, 4.1Hz), 6.87 (2H, d, J=9.3Hz), 7.17-7.21 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.43-7.48 (2H, m), 8.15 (2H, d, J=9.3Hz), 10.05 (1H, br s), 10.48 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 374 ($M + H$)⁺.

(実施例 96)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -
1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-1
5 05)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを用い、実施例 48 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.66-2.74 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.76-3.82 (1H, m), 4.21-4.26 (1H, m),
10 4.34-4.37 (1H, m), 6.88 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.95-8.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 392 ($M+H$) $^+$.

(実施例 97)

15 ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-フルオロフェニルアミノ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-49)

(4-フルオロフェニル) カルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 87 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.46 (3H, s), 2.72-2.77 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.17-3.22 (1H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 4.01-4.09 (1H, br s),
20 7.10 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24-7.26 (2H, m), 7.62-7.65 (4H, m).

(実施例 98)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4- [1-メチルアミノ-3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-92)

(a) (S) - [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル
実施例 81a で得られた (S) - [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ)

フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-ニトロフェノールを用い、実施例 48a と同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.40 (9H, s), 2.17-2.40 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.96-4.10 (2H, m), 4.90-5.01 (2H, br s), 6.91 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09 (2H, d, J=8.8Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 8.19 (2H, d, J=8.8Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

10 実施例 98a で得られた (S) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル] - 3 - (4-ニトロフェノキシ)プロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 61d、e と同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.62-2.66 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.72-3.75 (1H, m), 4.07-4.11 (1H, m), 4.29-4.32 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=9.2Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4Hz), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 8.15 (2H, d, J=9.2Hz).

[α]_D²² +143.6 (CHCl₃, C=1.01)

MS (FAB) m/z: 374 (M + H)⁺.

20 (実施例 99)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [1-ジメチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-149)

実施例 98 で得られたジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物を得た。これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、目的化合物を結晶として得た。

融点: 180.5 ~ 181.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ : 2.62 (3H, br s), 2.72-2.79 (1H, m), 2.88 (3H, br s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.28-4.31 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

5 $[\alpha]_D^{22} +116.0 (\text{CHCl}_3, C=0.94)$

MS(EI) m/z : 387 (M) $^+$.

(実施例 100)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [1-アミノ-3-(4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-66)

(a) (R) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - (4-ニトロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 *t*-ブチル エステル
実施例 61b で得られた (R) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチル エステル及び
15 4-ニトロフェノールを用い、実施例 48a と同様に反応を行い目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 1.40 (9H, s), 2.18-2.40 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.99 (1H, dt, $J=6.2, 9.6\text{Hz}$), 4.08 (1H, dt, $J=6.2, 9.6\text{Hz}$), 4.85-5.03 (2H, br), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
20 7.27 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

(b) ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [1-アミノ-3-(4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩
実施例 100a で得られた (R) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - (4-ニトロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 *t*-ブチル
25 エステルを用い、実施例 6d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.36-2.46 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.9

5 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.81-3.89 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.46 (1H, dt, J=5.6Hz, 3.2Hz), 6.87 (2H, d, J=9.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 8.14 (2H, d, J=9.6Hz).

$[\alpha]_D^{22} -110.5 (\text{CHCl}_3, C=1.04)$

5 MS(FAB) m/z: 360 (M + H)⁺.

(実施例 101)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-92)

10 実施例 100a で得られた (R) - [1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル] - 3 - (4-ニトロフェノキシ)プロピル]カルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 61d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.62-2.66 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.72-3.75 (1H, m), 4.07-4.11 (1H, m), 4.29-4.32 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=9.2Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4Hz), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 8.15 (2H, d, J=9.2Hz).

$[\alpha]_D^{22} -142.1 (\text{CHCl}_3, C=1.00)$

MS(FAB) m/z: 374 (M + H)⁺.

20

(実施例 102)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [1-ジメチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-149)

25 実施例 101 で得られたジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.62 (3H, br s), 2.72-2.79 (1H, m), 2.88

- 197 -

(3H, br s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.28-4.31 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=9.2Hz), 7.24 (2H, d, J=8.6Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 8.15 (2H, d, J=9.2Hz).

$[\alpha]_D^{22}$ -115.2 (CHCl₃, C=0.92)

5 MS(EI) m/z: 387 (M + H)⁺.

(実施例 103)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (ピリジン-3-イルオキシ) プロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-119)

10 実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3-ヒドロキシピリジンを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.45-2.56 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.65-3.7
15 3 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.99-4.04 (1H, m), 4.21-4.26 (1H, m), 4.49 (1H, dd, J=10.4Hz, 4.4Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=7.2Hz), 8.37 (1H, d, J=6.0Hz), 8.39 (1H, a).

(実施例 104)

20 ジメチルカルバミン酸 3- [1-ジメチルアミノ-3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-149)

実施例 9.5 で得られたジメチルカルバミン酸 3- [1-メチルアミノ-3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.53-2.9 (7H, m), 3.00 (3H, s), 2.98-3.12 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.75-3.81 (1H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.34 (1H, dd, J=11.0Hz, 3.7Hz), 6.82 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 (1H, d, J=7.7Hz), 7.3 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=7.7Hz), 7.46 (1H, t, J=7.7Hz), 8.14 (2H, d, J=8.8Hz).

MS(FAB) m/z : 388 ($M + H$)⁺.

(実施例 105)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルアミノ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-70)

(a) N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-エチルカルバミン酸 t-ブチル エステル
4-ヒドロキシベンズアルデヒド及びエチルアミン酢酸塩を用い、実施例 7 a ~ e と同様に反応を行い目的化合物を得た。

10

(b) ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルアミノ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 105 a で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-エチルカルバミン酸 t-ブチル
15 エステル及び 3-ニトロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (3H, t, J=7.3Hz), 2.67-2.75 (1H, m),
2.82-2.90 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.05-3.19 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.64-3.70
(1H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 4.42 (1H, dd, J=10.7Hz, 3.4Hz), 7.12 (1H, dd, J=8
20 .2Hz, 2.0Hz), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.38 (1H, t, J=8.2Hz), 7.56 (1H, t, J=2.0
Hz), 7.65 (2H, d, J=8.6Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.0Hz), 9.95 (1H, br s), 1
0.28 (1H, br s).

MS(FAB) m/z : 388 ($M + H$)⁺.

25 (実施例 106)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-67)

実施例 105 a で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フ

- 199 -

エニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - エチルカルバミン酸 t - ブチル
エステル及び 4 - フルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行
い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (3H, t, J=7.0Hz), 2.56-2.66 (1H, m),
5 2.79-2.92 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.49-3.54 (1H, m), 3.84-3.89 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=8.1Hz), 6.67-6.70 (2H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 9.92 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 361 (M + H)⁺.

10

(実施例 107)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルアミノ - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 68)

実施例 105 a で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - エチルカルバミン酸 t - ブチル
15 エステル及び 3 - フルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行
い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.45 (3H, t, J=7.3Hz), 2.60-2.70 (1H, m),
2.83-2.93 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.13 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.50-3.56
20 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.42 (1H, brd, J=8.1Hz), 6.47 (1H, dt, J=11.0Hz, 2.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.2Hz), 6.60 (1H, td, J=8.1Hz, 2.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.1Hz, 6.6Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 9.95 (1H, br s), 10.26 (1H, br s)

MS (FAB) m/z: 361 (M + H)⁺.

25

(実施例 108)

ジメチルカルバミン酸 3 - [1 - メチルアミノ - 3 - (3 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 94)

実施例 7 e で得られた N - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニ
ル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステ
ル及び 3 - ニトロフェノールを用い、実施例 4 8 と同様に反応を行い目的化合物
をアモルファスとして得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.25 (3H, s), 2.61-2.69 (1H, m), 2.98 (3H
, s), 2.97-3.10 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.73-3.79 (1H, m), 4.07-4.12 (1H, m),
4.35 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}$, 4.4Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.35-7.48 (4H, m), 7.60
(1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, 2.2Hz), 10.10 (2H, br)
MS (FAB) m/z : 374 ($M + H$) $^+$.

10

(実施例 1 0 9)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 1 - メチル
アミノプロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 5 0)

- 15 (4 - クロロフェニル) カルバミン酸 t - ブチル エステルを用い、実施例 8 7
と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.46 (3H, s), 2.71-2.76 (1H, m), 3.01 (3H
, s), 3.09 (3H, s), 3.16-3.23 (1H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 4.05-4.08 (1H, m),
7.23-7.26 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (2H, b
r s).

- 20 MS (FAB) m/z : 362 ($M+H$) $^+$.

(実施例 1 1 0)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - [N - アセチル - N - (3 - フルオロフェニル
) アミノ] - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合
物番号 1 - 6 0)

25

N - (3 - フルオロフェニル) アセタミドを用い、実施例 8 7 と同様に反応を行
い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.94 (3H, s), 2.10-2.15 (1H, m), 2.45 (3H

- 201 -

, s), 2.71-2.77 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.58-3.63 (1H, m), 3.91-3.95 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.0Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.0Hz).

MS (EI) m/z : 387 (M)⁺.

5

(実施例 1 1 1)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-115)

10 3-メチル-4-ニトロフェノールを用い、実施例 48 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 6.68-6.70 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.3Hz),
15 7.59 (2H, d, J=8.3Hz), 8.01 (1H, d, J=9.1Hz).

MS (FAB) m/z : 388 (M+H)⁺.

(実施例 1 1 2)

20 ジメチルカルバミン酸 4-(1-メチルアミノ-3-オ-トルイルオキシプロピル)フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-84)

実施例 1.6 b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 2-メチルフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.21 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.57-2.63 (1H, m), 2.95-3.09 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.59-3.65 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=8.1Hz), 6.82 (1H, t, J=8.1Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.0Hz), 7.61 (2H, d, J=8.0Hz).

- 202 -

MS (EI) m/z : 342 (M)⁺.

(実施例 1 1 3)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) -1-
5 -メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-112)

実施例 1 6 b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ
ニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及び 4-クロロ-2-メチルフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反
10 応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.17 (3H, s), 2.51 (3H, t, J=2.7Hz), 2.56-
2.63 (1H, m), 2.94-3.09 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.57-3.63 (1H,
m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.27-4.32 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=8.7Hz), 7.01 (1H, d
d, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.07 (1H, d, J=2.5Hz), 7.19 (2H, d, J=8.4Hz), 7.59 (2H, d,
15 J=8.4Hz).

MS (EI) m/z : 376 (M)⁺.

(実施例 1 1 4)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-ジメチルアミノ-3- (3, 4, 5-トリフ
20 ルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-174)

実施例 8 0 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (3,
3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステルを用い、
実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60 (3H, d, J=5.0Hz), 2.65-2.74 (1H, m),
2.88 (3H, d, J=4.7Hz), 2.91-3.02 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.48 (1H, td, J=9.6Hz, 3.6Hz), 3.89-3.95 (1H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 6.34-6.39 (2H, m), 7.24 (2H, d, J=8.5Hz), 7.55 (2H, d, J=8.5Hz).

MS(EI) m/z : 396 ($M + H$)⁺

(実施例 1 1 5)

ジメチルカルバミン酸 4- [4- (4-クロロフェノキシ) -1-メチルアミノ
5 ブチル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-193)

(a) 3- (4-ベンジロキシフェニル) -3- [N- (t-ブトキシカルボニル) -N-メチルアミノ] プロピオン酸 エチル エステル

実施例 1 6 a で得られた 3- [N- (t-ブトキシカルボニル) -N-メチルア
ミノ] -3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 エチル エステル 5.10g
10 (16mmol) 及び炭酸カリウム 3.27g (24mmol) に N, N-ジメチルホルムアミドを
加え、次いでベンジルブロミド 2.3mL (19mmol) を加え、室温で 4 時間撹拌した。
反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシ
リカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を 5.57g 得た。
15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 1.48 (9H, s), 2.61 (3
H, br s), 2.88-2.92 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 5.05 (2H, s), 5.66 (1H, b
r s), 6.94 (2H, d, J=8.4Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 7.31-7.44 (5H, m).

(b) N- [1- (4-ベンジロキシフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -
20 N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

水素化アルミニウムリチウム 1.02g (27mmol) に窒素気流下テトラヒドロフラン
100mL を加え、-78℃に冷却し、実施例 1 1 5 a で得られた 3- (4-ベンジ
ロキシフェニル) -3- [N- (t-ブトキシカルボニル) -N-メチルアミノ]
プロピオン酸 エチル エステル 5.56g (13mmol) のテトラヒドロフラン溶液を
25 加え、30 分間撹拌した後 0℃までゆっくり昇温し、さらに 30 分間撹拌した。
反応溶液に水 1mL、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1mL、水 3mL を順次加え、室
温で 30 分間撹拌し、無水硫酸マグネシウムを加えた後結晶をろ過し、ろ液の溶
媒を減圧下留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し

、目的化合物を 4.78g 得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.51 (9H, s), 1.92-2.15 (2H, m), 2.42 (3H, br s), 3.50-3.74 (3H, m), 5.06 (2H, s), 5.54 (1H, br s), 6.95 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 7.31-7.45 (5H, m).

5

(c) N-[1-(4-ベンジロキシフェニル)-3-シアノプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 115b で得られた N-[1-(4-ベンジロキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 1.50g (4.0mmol) を窒素気流下テトラヒドロフラン 20mL に溶解し、トリエチルアミン 0.84mL (6.0mmol) を加えた後、氷冷下メタンスルホニルクロリド 0.37mL (4.8mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を N, N-ジメチルホルムアミド 20mL に溶解し、15-クラウン-5 1.2mL (6.0mmol) を加え、さらにシアン化ナトリウム 294mg (6.0mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、80:20~70:30)により精製し、目的化合物を 1.41g 得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.51 (9H, br s), 2.20-2.28 (1H, m), 2.41 (3H, br s), 5.06 (2H, s), 5.35 (1H, br s), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31-7.44 (5H, m).

25 (d) N-[1-(4-ベンジロキシフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 115c で得られた N-[1-(4-ベンジロキシフェニル)-3-シアノプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 1.00g (2.6mmol)

を窒素気流下ジクロロメタン 20mL に溶解し、 -78°C に冷却し、 0.95 M 水素化ジイソブチルアルミニウム/ヘキサン溶液 5.5mL (5.3 mmol) を加え、ゆっくり室温に昇温して 2 時間攪拌した。硫酸ナトリウム 2.6g を加え室温でさらに 1 時間攪拌し、結晶をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をメタノール 10mL に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 98mg (2.6 mmol) をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、溶媒を減圧下留去した後、水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、 $70:30 \sim 50:50$ ）により精製し、目的化合物を 830mg 得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.59-1.65 (2H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.53 (3H, br s), 3.73 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 5.05 (2H, s), 5.20 (0.5H, br s), 5.39 (0.5H, br s), 6.94 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.31-7.44 (5H, m).

15 (e) N-[4-ヒドロキシブチル-1-(4-ヒドロキシフェニル)]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 126d で得られた N-[1-(4-ベンジロキシフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 278mg (0.72 mmol) をメタノール 5mL に溶解し、5%パラジウム/炭素 30mg を加え、水素気流下室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、目的化合物の粗生成物を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.54-1.67 (2H, m), 1.87-2.06 (2H, m), 2.54 (3H, br s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 5.22 (0.5H, br s), 5.43 (0.5H, br s), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.31-7.44 (5H, m).

(f) N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 1 2 6 e で得られた N-[4-ヒドロキシブチル-1-(4-ヒドロキシフェニル)]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルの粗生成物及び炭酸カリウム 150mg (1.1mmol) を窒素気流下 N,N-ジメチルホルムアミド 5mL に溶解し、ジメチルカルバミン酸クロリド 0.079mL (0.86mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を 220 mg 得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.84 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.56 (3H, br s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.1Hz), 5.24 (0.5H, br s), 5.45 (0.5H, br s), 6.82 (2H, d, J=8.9Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (2H, d, J=8.9Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz).

(g) ジメチルカルバミン酸 4-[4-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノブチル]フェニル エステル 塩酸塩

実施例 1 1 5 f で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-クロロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.52-1.76 (2H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.63 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.81 (2H, t, J=6.1Hz), 4.00 (1H, dd, J=10.5Hz, 4.3Hz), 6.72 (2H, d, J=9.0Hz), 7.17 (2H, d, J=9.0Hz), 7.21 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 9.86 (1H, br s), 10.16 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 377 (M + H)⁺

(実施例 1 1 6)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)

）ブチル] フェニル エステル 塩酸塩（例示化合物番号 1-194）

実施例 115f で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 48 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.53-1.83 (2H, m), 2.32-2.45 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.00 (1H, br s), 6.85 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 9.86 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 388 ($M + H$) $^+$

（実施例 117）

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-2-(4-ニトロフェノキシ)-エチル]-フェニル エステル 塩酸塩（例示化合物番号 1-39）

N-メトキシ-N-メチル-2-(4-ニトロフェノキシ) アセタミドを用い、実施例 93 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.34 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 4.48 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}$, 4.2Hz), 4.74 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.13 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.13 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 10.33 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 360 ($M + H$) $^+$

（実施例 118）

ジメチルカルバミン酸 4-[3-[N-アセチル-N-(4-クロロフェニル)アミノ]-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩（例示化合物番号 1-59）

N-(4-クロロフェニル) アセタミドを用い、実施例 87 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

- 208 -

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.90 (3H, s), 2.12-2.18 (1H, m), 2.43 (3H, t, $J=2.6\text{Hz}$), 2.66-2.73 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.61-3.67 (1H, m), 3.95-3.97 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 7.19-7.23 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

5 MS (FAB) m/z : 404 ($M+H$) $^+$.

(実施例 119)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- [N-アセチル-N- (4-ニトロフェニル) アミノ] -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物
10 番号 1-61)

N- (4-ニトロフェニル) アセタミドを用い、実施例 87 と同様に反応を行い
目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.94 (3H, s), 2.22-2.26 (1H, m), 2.44 (3H, t, $J=2.6\text{Hz}$), 2.68-2.86 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.77-3.83 (1H, m),
15 3.97-4.05 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.31 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 415 ($M+H$) $^+$.

(実施例 120)

20 ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3- (4-ニトロフェニルアミノ) プロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-53)

(4-ニトロフェニル) カルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 87
と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.47 (3H, s), 2.74 (1H, br s), 2.88 (1H, br s),
25 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.18 (1H, br s), 4.13 (1H, br s), 6.82 (2H, br s), 7.19-7.24 (2H, m), 7.57 (2H, br s), 8.10 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 373 ($M+H$) $^+$.

(実施例 1 2 1)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [1 - メチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 1/2 フマル酸塩 (例示化合物番号 1 - 9 2)

- 5 実施例 9 8 で得られたジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [1 - メチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステルを 1/2 フマル酸塩とし、イソプロパノールから再結晶を行い、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 164 ~ 166 °C

- ¹H-NMR(500MHz, CD₃OD) δ ppm : 2.32-2.39 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.57-2.64
10 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.11 (3H, s) 3.88 (1H, dt, J=9.5Hz, 5.0Hz), 4.13 (1H, dt, J=10.5Hz, 5.0Hz), 4.30 (1H, dd, J=10.0Hz, 4.0Hz), 6.68 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=9.3Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 8.17 (2H, d, J=9.3Hz).

- IR(KBr) ν_{max}cm⁻¹ : 3423, 3108, 1717, 1591, 1511, 1389, 1341, 1257, 1216,
15 1175, 1110, 859, 753.

元素分析 : Calcd for C₂₁H₂₅N₃O₇: C, 58.46; H, 5.84; N, 9.74; O, 25.96. Found: C, 58.19; H, 5.68; N, 9.69; O, 26.20.

[α]_D²² +119.5 (MeOH, C=1.00)

20 (実施例 1 2 2)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - メチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1 9)

4 - ニトロベンズアルデヒドを用い、実施例 1 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

- 25 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.38 (3H, s), 2.51-2.58 (3H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.89 (1H, br s), 7.23 (2H, d, J=8.0Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.0Hz), 8.08 (2H, d, J=8.4Hz), 9.88 (1H, br s), 10.24 (1H, br s).

(実施例 1 2 3)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [1 - アミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 6 6)

- 5 実施例 9 8 a で得られた (S) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル を用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.36-2.46 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.9
10 5 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.81-3.89 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.46 (1H, dt, J=5.6Hz, 3.2Hz), 6.87 (2H, d, J=9.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 8.14 (2H, d, J=9.6Hz).

[α]_D²² +111.3 (CHCl₃, C=1.01)

MS (FAB) m/z: 360 (M + H)⁺.

15

(実施例 1 2 4)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1 0 8)

- 20 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールを用い、実施例 4 8 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.66-2.73 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.06-3.12 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.73-3.79 (1H, m), 4.26-4.30 (1H, m),
4.37-4.41 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=9.1Hz), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, dd, J=9.1Hz, 2.8Hz), 8.27 (1H, d, J=2.8Hz).

25

MS (FAB) m/z : 408 (M+H)⁺.

(実施例 1 2 5)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 9 2)

(a) (S) - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル

5. Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183 に記載されている手法によって合成した (S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例 6 1 a、b と同様に反応を行い目的化合物を得た。

10 (b) ジメチルカルバミン酸 (S) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 1 2 5 a で得られた (S) - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び 4 - ニトロフェノールを用い、実施例 7 f、実施例 6 1 d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.78 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=9.2Hz), 7.20 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.45 (2H, m), 8.15 (2H, d, J=9.2Hz), 9.97 (1H, br s), 10.48 (1H, br s),
ms (FAB) m/z: 374 ((M+H)⁺)

20

(実施例 1 2 6)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 1 4 9)

- 25 実施例 1 2 5 b で得られたジメチルカルバミン酸 (S) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.65 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.85 (3H, s)

), 3.00 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.77 (1H, m), 4.12 (1H, m),
 4.30 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=9.0Hz), 7.24 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.36
 (1H, m), 7.46 (1H, m), 8.15 (2H, d, J=9.0Hz),
 ms (FAB) m/z: 388 ((M+H)⁺)

5

(実施例 1 2 7)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1 0 8)

- 10 実施例 8 1 a で得られた (S) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールを用い、実施例 7 f、実施例 6 1 d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.67-2.72 (1H, m), 3.00 (3H, s),
 15), 3.05- 3.14 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.73-3.77 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=9.0Hz), 7.19 (2H, d, J=9.0Hz), 7.64 (2H, d, J=9.0Hz), 8.08 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 8.27 (1H, d, J=3.0Hz).

IR(CHCl₃) 2977, 2710, 1587, 1515, 1492, 1392, 1346, 1277, 1176, 1054, 1027, 1019.

20 [α]_D²² +135.1(CHCl₃, C=0.72)

(実施例 1 2 8)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1 0 8)

25

実施例 6 1 a で得られた (R) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールを用い、実施例 7 f、実施例 6 1 d、e と同様

に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.67-2.72 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.73-3.77 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 8.27 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$).
IR (CHCl_3) 2977, 2710, 1587, 1515, 1492, 1392, 1346, 1277, 1176, 1054, 1027, 1019.

$[\alpha]_D^{22}$ -131.0 (CHCl_3 , $C=0.86$)

10 (実施例 129)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 165)

15 実施例 127 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.61 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.80-2.89 (1H, m), 2.95 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 3.02-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.66-3.74 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 8.27 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

IR (CHCl_3) 2970, 2317, 1725, 1587, 1517, 1492, 1467, 1392, 1346, 1277, 1176, 1054, 1029, 1018.

25 $[\alpha]_D^{22}$ +142.0 (CHCl_3 , $C=0.96$)

(実施例 130)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ)

) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1 6 5)

実施例 1 2 8 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.61 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.80-2.89 (1H, m), 2.95 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 3.02-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.66-3.74 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 8.27 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

IR (CHCl_3) 2970, 2317, 1725, 1587, 1517, 1492, 1467, 1392, 1346, 1277, 1176, 1054, 1029, 1018.

$[\alpha]_D^{22}$ -141.6 (CHCl_3 , $C=1.16$)

15

(実施例 1 3 1)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 1 6 5)

20 実施例 1 2 4 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.61 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.81-2.89 (1H, m), 2.95 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.67-3.72 (1H, m), 4.26-4.33 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

IR (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 3427, 2934, 2555, 2457, 1726, 1516.

MS m/z : 422 ($[M+H]^+$), 406, 377, 221, 204.

(実施例 1 3 2)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3-(5-クロロピリジン-
5 3-イルオキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-1
20)

実施例 1 6 b で得られた化合物 N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ)
フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチ
ル エステル及び 5-クロロピリジン-3-オールを用い、実施例 7 f、g と同様
10 に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.49 (3H, brs), 2.62 (1H, brs), 3.02 (3H, s),
3.12 (3H, s), 4.39 (2H, br s), 4.83 (1H, br s), 7.22 (2H, br s), 7.67 (2H, br s),
7.84 (1H, br s), 8.41 (1H, br s), 9.05 (1H, br s), 10.14 (1H, br s), 10.39 (1H,
br s).

15 IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 2941, 2738, 2473, 2023, 1732, 1549.

MS m/z : 364 ($[M+H]^+$), 333, 273, 259, 242, 207.

(実施例 1 3 3)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-メチルアミノ-3-(6-メチルピリジン-
20 3-イルオキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-1
22)

実施例 1 6 b で得られた化合物 N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ)
フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチ
ル エステル及び 6-メチルピリジン-3-オールを用い、実施例 7 f、g と同様
25 に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.47 (3H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 2.58 (3H, s), 2.58-2.
66 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.02-3.11 (1H, m), 3.11 (3H, s), 4.31-4.3
6 (1H, m), 4.41-4.43 (1H, m), 4.56-4.61 (1H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53 (1H,

-216-

d, J=8.9Hz), 7.68(2H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=8.9, 2.0Hz), 8.57(1H, d, J=2.0Hz), 10.23(2H, br s).

IR(KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3427, 2937, 2682, 1739, 1555.

MS m/z: 344([M+H]⁺), 313, 273, 242, 207.

5

(実施例 134)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシ)プロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-121)

- 10 実施例 16b で得られた化合物 N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 2-メチルピリジン-3-オールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.47(3H, s), 2.68(1H, brs), 2.80(3H, s), 3.01(3H, s), 3.01-3.09(1H, m), 3.11(3H, s), 4.21(1H, br s), 4.38(1H, br s), 4.41(1H, br s), 7.22(2H, d, J=8.0Hz), 7.68-7.69(3H, m), 7.84(1H, br s), 8.25(1H, br s), 10.19(1H, br s), 10.26(1H, br s).

IR(KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3423, 2938, 2759, 2690, 1722, 1550.

MS m/z: 344([M+H]⁺), 313, 273, 242, 207.

20

(実施例 135)

ジメチルカルバミン酸 (R)-3-[3-(4-ニトロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-194)

- (a) (R)-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸 t-ブチル エステル

Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183 に記載されている手法によって合成した (R)-3-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例 61a、b と同様に反応を行い目的化合物を得た。

- 217 -

(b) ジメチルカルバミン酸 (R) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 -
- メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 1 3 5 a で得られた (R) - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ)
5 フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び
4 - ニトロフェノールを用い、実施例 7 f、実施例 6 1 d、e と同様に反応を行
い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.66 (1H, m), 2.99 (3H, s
, 3.05 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.79 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.31 (1H, m)
10 , 6.87 (2H, d, J=9.2Hz), 7.19 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.45 (2H, m), 8.16
(2H, d, J=9.2Hz),
ms (FAB) m/z: 374 ((M+H)⁺)

(実施例 1 3 6)

15 ジメチルカルバミン酸 (R) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - ジメ
チルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 1 4 9)
実施例 1 3 5 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (R) - 3 - [3 - (4 -
ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を
用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.66 (3H, m), 2.73 (1H, m), 2.86 (3H, m
, 3.00 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.09 (3H, m), 3.78 (1H, m), 4.13 (1H, m)
, 4.34 (1H, m), 6.82 (2H, J=9.2Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz), 7.31
(1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.1), 7.46 (1H, t, J=8.1), 8.14 (2H, J=9.2),
ms (FAB) m/z: 388 ((M+H)⁺)

25

(実施例 1 3 7)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキシ)
プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 7 1)

実施例 105a で得られた化合物 N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-エチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-ニトロフェノールを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (3H, t, J=7.3Hz), 2.71 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.14 (1H, m), 3.70 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.40 (1H, m), 6.83 (2H, d, J=9.5Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8Hz), 8.14 (2H, d, J=9.5Hz),
ms (FAB) m/z: 388 ((M+H)⁺)

10

(実施例 138)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルメチルアミノ-3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-189)

- 15 実施例 143 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルアミノ-3- (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

- ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.37 (1.5H, t, J=6.8Hz), 1.52 (1.5H, t, J=6.8Hz), 2.63 (3H, d, J=3.4Hz), 2.76 (2H, m), 2.93 (3H, d, J=3.4Hz), 3.02 (3H, s), 3.04 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.27 (0.5H, m), 3.39 (0.5H, m),
20), 3.77 (0.5H, m), 3.78 (0.5H, m), 4.11 (1H, m), 4.40 (0.5H, m), 4.54 (0.5H, m), 6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=8.8Hz), 7.64 (1H, dd, J=7.8Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz),
ms (FAB) m/z: 402 ((M+H)⁺)

- 25 (実施例 139)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルアミノ-3- (4-クロロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-69)

実施例 105a で得られた化合物 N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ)

シ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - エチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 4 - クロロフェノールを用い、実施例 48 a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.44 (3H, t, J=7.3Hz), 2.63 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.52 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.43 (1H, m), 6.69 (2H, m), 7.17 (4H, m), 7.63 (2H, m),
ms (FAB) m/z: 377 ((M+H)⁺)

(実施例 140)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルメチルアミノ - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 190)
実施例 139 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルアミノ - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.51 (1.5H, m), 1.34 (1.5H, m), 2.58 (3H, br s), 2.93 (3H, br s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.23-2.62 (4H, m), 3.42 (0.5H, m), 3.53 (0.5H, m), 3.86 (0.5H, m), 3.95 (0.5H, m), 4.31 (0.5H, m), 4.44 (0.5H, m), 6.67 (2H, m), 7.18 (4H, m), 7.57 (1H, d, J=7.8Hz), 7.64 (1H, d, J=7.8Hz)

ms (FAB) m/z: 391 ((M+H)⁺)

(実施例 141)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルアミノ - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 72)

実施例 105 a で得られた化合物 N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - エチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 3, 4 - ジフルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.62 (1H, m), 2.87 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.52 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.58 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$),

5 ms (FAB) m/z : 379 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(実施例 1 4 2)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルメチルアミノ-3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-19
10 1)

実施例 1 4 1 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルアミノ-3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (1.5H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.52 (1.5H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.57 (1.5H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.91 (1.5H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.02 (3H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.11 (3H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.56-2.65 (5H, m), 3.92 (1H, m), 4.26 (0.5H, m), 4.39 (0.5H, m), 6.43 (1H, m), 6.56 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

20 ms (FAB) m/z : 393 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(実施例 1 4 3)

ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルメチルアミノ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-188)
25 実施例 1 0 6 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4- [1-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (1.5H, m), 1.51 (1.5H, m), 2.09 (1

- 221 -

. 5H, s), 2.91 (1.5H, s), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.53-2.66 (5H, m),
 3.93 (1H, m), 4.27 (0.5H, m), 4.39 (0.5H, m), 6.68 (2H, dd, J=3.9Hz, 8
 .8Hz), 6.91 (2H, t, J=8.8Hz), 7.21 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=7.8Hz), 7.66
 (1H, d, J=7.8Hz),

5 ms (FAB) m/z: 375 ((M+H)⁺)

(実施例 1 4 4)

ジメチルカルバミン酸 3- [3- (3-クロロフェノキシ) -1-メチルアミ
 ノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 2-79)

10 実施例 7 e で得られた化合物 N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ)
 フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル
 エステル及び 3-クロロフェノールを用い、実施例 4.8 a、b と同様に反応を行
 い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.93-2.9
 15 9 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.60-3.66 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m),
 4.29-4.33 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.1Hz), 6.79 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=8.1Hz
), 7.14 (1H, tri, J=8.1Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.43-7.44 (2H,
 m).

ms (FAB) m/z: (FAB⁺): 363 ((M+H)⁺)

20

(実施例 1 4 5)

ジメチルカルバミン酸 3- [3- (4-クロロフェノキシ) -1-ジメチルア
 ミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 2-135)

25 実施例 1 0 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 3- [3- (4-クロロフ
 エノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩を用い、実
 施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60-2.73 (1H, m), 2.73 (6H, br), 2.91-2.
 99 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.55-3.61 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m)

- 222 -

, 4.27-4.31 (1H, m), 6.67 (2H, d, J=9.0Hz), 7.18 (2H, d, J=9.0Hz), 7.22 (1H, dt, J=7.9Hz, 1.8Hz), 7.30 (1H, tri, J=1.8Hz), 7.38 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, tri, J=7.9Hz)

ms (FAB) m/z: 377 ((M+H)⁺)

5

(実施例 146)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 2-109)

- 10 実施例 7 e で得られた化合物 N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3-クロロ-4-フルオロフェノールを用い、実施例 48 a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

- ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.56-3.64 (1H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.28-4.32 (1H, m), 6.65-6.68 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 6.99 (1H, tri, J=8.8Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=5.1Hz).

15

ms (FAB) m/z: 381 ((M+H)⁺)

- 20 (実施例 147)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 2-104)

- 25 実施例 7 e で得られた化合物 N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-クロロ-3-フルオロフェノールを用い、実施例 48 a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.93-2.9

8 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.60-3.65 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m),
 4.29-4.31 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.9Hz, 1.5Hz), 6.62 (1H, dd, J=2.9Hz, 1.5H
 z), 7.17-7.23 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=5.1Hz)
 ms (FAB) m/z: 381 ((M+H)⁺)

5

(実施例 148)

ジメチルカルバミン酸 3- [3- (3-クロロフェノキシ) -1-ジメチルア
 ミノプロピル] -フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-136)

10 実施例 144 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 3- [3- (3-クロロ
 フェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩を用い、
 実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.64 (3H, d, J=4.8Hz), 2.60-2.71 (1H, m), 2.88
 (3H, d, J=4.8Hz), 2.93-3.00 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.56-3.62 (1
 H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6
 15 .74 (1H, tri, J=2.0Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.14 (1H, tri, J=8.1Hz)
 , 7.23 (1H, d, J=8.0), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.46 (1H, tri, J=8.
 1Hz)

ms (FAB) m/z: 377 ((M+H)⁺)

20 (実施例 149)

ジメチルカルバミン酸 3- [3- (3-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -
 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 2-
 166)

25 実施例 146 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 3- [3- (3-クロロ
 -4-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル
 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得
 た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60-2.70 (1H, m), 2.73 (6H, br), 2.90-3.

00 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.54-3.60 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m),
 , 4.26-4.29 (1H, m), 6.59-6.63 (1H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 6.99 (1H, tri, J=
 8.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.2Hz), 7.30 (1H, d, J=2.2Hz), 7.37 (1H, dd, J=
 8.1Hz, 2.2Hz), 7.46 (1H, tri, J=7.7Hz).

5 ms (FAB) m/z: 395 ((M+H)⁺)

(実施例 150)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-
 1-ジメチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-
 10 161)

実施例 147 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-クロロ-
 -3-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル
 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得
 た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.63-2.70 (1H, m), 2.75 (6H, br), 2.93-2.
 99 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.56-3.62 (1H, m), 3.96-4.01 (1H, m),
 , 4.27-4.31 (1H, m), 6.48-6.57 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=8.1Hz), 7.23 (1H, d, J
 =6.6Hz), 7.30 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.1Hz), 7.46 (1H, tri, J=8.1Hz).
 ms (FAB) m/z: 395 ((M+H)⁺)

20

(実施例 151)

ジメチルカルバミン酸 (R)-4-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-
 1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-1
 02)

25 実施例 61b で得られた化合物 (R)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキ
 シ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸 t-ブチル エステル
 及び 3,4-ジフルオロフェノールを用い、実施例 7f, g と同様に反応を行い
 目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.45-2.64 (1H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.50-3.60 (1H, m), 3.87-3.97 (1H, m), 4.27-4.36 (1H, m), 6.44-6.52 (1H, m), 6.61 (1H, ddd, $J=11.7\text{Hz}$, 6.6Hz, 2.9Hz), 7.00 (1H, q, $J=9.5\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$) 9.5-10.6 (br).

5 MS (FAB $^+$): 365 (M+H) $^+$.

$[\alpha]_D^{22}$ -94.8 (CHCl_3 , $C=0.92$)

(実施例 152)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) -
10 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 159)

実施例 151 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得
15 た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60 (3H, brs), 2.55-2.73 (1H, br), 2.89 (3H, brs), 2.82-2.98 (1H, br), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.45-3.56 (1H, br), 3.90 -4.00 (1H, br), 4.22-4.34 (1H, br), 6.40-6.49 (1H, m), 6.51-6.62 (1H, m), 7.01 (1H, q, $J=9.5\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

20 MS (FAB $^+$): 379 (M+H) $^+$

$[\alpha]_D^{22}$ -88.9 (CHCl_3 , $C=0.98$)

(実施例 153)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - ニトロフェニルスルファニル) - 1 -
25 メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 43)

実施例 16b で得られた化合物 N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 4 - ニトロチオフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応

を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.43 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.01 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.13 (1H, m), 7.23 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.09 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

5 ms (FAB) m/z : 390 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(実施例 1 5 4)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-ニトロフェニルスルファニル) -1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-47)

10)

実施例 1 5 3 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-ニトロフェニルスルファニル) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.59 (3H, m), 2.67 (1H, m), 2.76 (3H, m), 2.80 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.10 (1H, m), 3.13 (3H, s), 4.25 (1H, m), 7.25 (4H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

15

ms (FAB) m/z : 404 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

20 (実施例 1 5 5)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロフェニルスルファニル) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-42)

実施例 1 6 b で得られた化合物 N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-クロロチオフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.40 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.63 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.17 (1H, m), 7.22 (6H, m)

, 7.54 (2H, d, J=8.8Hz),

ms (FAB) m/z: 379 ((M+H)⁺)

(実施例 1 5 6)

- 5 ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロフェニルスルファニル) -1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-46)

実施例 1 5 5 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-クロロフェニルスルファニル) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, d, J=4.8Hz), 2.60-2.50 (3H, m), 2.73 (3H, d, J=4.8Hz), 2.90 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.21 (1H, m), 7.24 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz),

ms (FAB) m/z: 393 ((M+H)⁺)

15

(実施例 1 5 7)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-フルオロフェニルスルファニル) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-41)

- 20 実施例 1 6 b で得られた化合物 N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-フルオロチオフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.40 (3H, s), 2.43 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.19 (1H, m), 6.98 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, dd, J=8.8Hz, 5.9Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz),

25

ms (FAB) m/z: 363 ((M+H)⁺)

(実施例 158)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-フルオロフェニルスルファニル) - 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-455)

実施例 157 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-フルオロフェニルスルファニル) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.63-2.42 (3H, m), 2.54 (3H, br s), 2.73 (3H, br s), 2.86 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.21 (1H, m), 7.01 (2H, t, J=8.8Hz), 7.24 (2H, d, J=7.7Hz), 7.32 (2H, dd, J=8.8Hz, 5.1 Hz), 7.50 (2H, d, J=7.7Hz),
ms (FAB) m/z: 377 ((M+H)⁺)

(実施例 159)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (ピリジン-2-イルオキシ) - 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-180)

実施例 16b で得られた化合物 N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] - N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及びピリジン-2-オールを用い、実施例 48a、b、3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60 (3H, d, J=4.4Hz), 2.95 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.05 (3H, d, J=4.4Hz), 3.10 (3H, s), 4.17 (1H, br s), 4.63 (1H, br s), 4.99 (1H, br s), 7.13 (1H, br d), 7.19 (2H, d, J=7.7Hz), 7.37 (1H, br t), 7.82 (2H, d, J=7.7Hz), 8.21 (1H, br t), 8.31 (1H, d, J=5.4Hz),
ms (FAB) m/z: 344 ((M+H)⁺)

(実施例 160)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (6-クロロピリジン-2-イルオキシ) -
1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-1
5 24)

実施例 16b で得られた化合物 N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ)
フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチ
ル エステル及び 6-クロロピリジン-2-オールを用い、実施例 48a、b と
同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

10 ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.49 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.01 (3H, s),
3.10 (3H, s), 4.41 (1H, br s), 4.47 (1H, br s), 4.61 (1H, br s), 7.0
5 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=6.9Hz), 7.54 (2H, br d), 7.86 (1H, br s), 8.1
4 (1H, br s),
ms (FAB) m/z: 364 ((M+H)⁺)

15

(実施例 161)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (6-クロロピリジン-2-イルオキシ) -
1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-
181)

20 実施例 160 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4- [3- (6-クロロ
ピリジン-2-イルオキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル
塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得
た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60 (3H, d, J=3.2Hz), 2.70 (1H, m), 2.
25 84 (3H, d, J=3.2Hz), 2.97 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.94 (1H,
m), 4.32 (2H, br s), 6.65 (1H, br d, J=8.6Hz), 7.22 (2H, d, J=7.9Hz),
7.55 (3H, m), 8.02 (1H, br s),
ms (FAB) m/z: 378 ((M+H)⁺)

(実施例 162)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 102)

実施例 81b で得られた化合物 (S) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル 及び 3, 4 - ジフルオロフェノールを用い、実施例 7f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.51(3H, s), 2.48-2.62(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.01(3H, s), 3.10(3H, s), 3.50-3.61(1H, m), 3.88-3.97(1H, m), 4.27-4.37(1H, m), 6.45-6.55(1H, m), 6.61(1H, ddd, J=11.9Hz, 6.5Hz, 3.0Hz), 7.00(1H, q, J=9.4Hz), 7.19(2H, d, J=8.5Hz), 7.59(2H, d, J=8.5Hz) 9.4-10.7(br).

MS (FAB⁺): 365(M+H)⁺.

[α]_D²² +94.6(CHCl₃, C=1.05)

(実施例 163)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 159)

実施例 162 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.61(3H, brs), 2.60-2.74(1H, br), 2.90(3H, brs), 2.84-3.00(1H, br), 3.02(3H, s), 3.11(3H, s), 3.42-3.58(1H, br), 3.88-4.00(1H, br), 4.20-4.34(1H, br), 6.40-6.48(1H, m), 6.52-6.62(1H, m), 7.01(1H, q, J=9.5Hz), 7.23(2H, d, J=6.4Hz), 7.56(2H, d, J=6.4Hz).

MS (FAB⁺) : 379 (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{22} +86.5$ (CHCl₃, C=1.06)

(実施例 164)

- 5 ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 1/2 フマル酸塩 (例示化合物番号 1 - 78)

実施例 82 で得られたジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例
10 121 と同様にして目的化合物を結晶として得た。

融点 : 173-174℃

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.16-2.29 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.46-2.59 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.61-3.71 (1H, m), 3.84-3.94 (1H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=8.8Hz), 6.78 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8Hz).

MS (FAB⁺) : 363 (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{22} +78.4$ (CHCl₃, C=1.03)

(実施例 165)

- 20 4 - [3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル - 3 - メチルアミノプロピルオキシ] 安息香酸 (例示化合物番号 1 - 99)

(a) 4 - [3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル - 3 - メチルアミノプロピルオキシ] 安息香酸 ベンジルエステル

実施例 16b で得られた化合物 N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル
25 エステル及び 4 - ヒドロキシ安息香酸 ベンジルエステルを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.00-2.07 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.29

(3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.76 (1H, t, J=7.5Hz), 3.84-3.89 (1H, m), 4.00 (1H, dt, J=5.5Hz, 10.0Hz), 5.33 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=9.0Hz), 7.07 (2H, d, J=8.5Hz), 7.27 (2H, d, J=8.5Hz), 7.32-7.34 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=8.0Hz), 8.00 (2H, d, J=9.0Hz).

5

(b) 4-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル-3-メチルアミノプロピルオキシ]安息香酸

実施例 165a で得られた化合物 4-[3-1-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニルプロピルオキシ]安息香酸ベンジルエステルを用い、実施例 1c と同様に反応を行い、エーテル洗浄によって目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.18-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.52-2.62 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.90-3.98 (1H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 6.77 (2H, d, J=8.8Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8Hz).

15

IR(CHCl₃) 2952, 2470, 1716, 1605, 1511, 1389, 1250, 1169, 1036, 1018, 851.

(実施例 166)

20 4-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル-3-ジメチルアミノプロピルオキシ]安息香酸 (例示化合物番号 1-156)

実施例 165a で得られた化合物 4-[3-1-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニルプロピルオキシ]安息香酸ベンジルエステルを用い、実施例 6b、3、165b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.23-2.36 (1H, m), 2.41 (6H, s), 2.65-2.74 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.88-3.94 (1H, m), 4.08-4.14 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J=9.4Hz, 5.0Hz), 6.79 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (2H, d, J=8.8Hz),

7.38 (2H, d, J=8.8Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8Hz).

IR(CHCl₃) 2962, 1719, 1605, 1510, 1470, 1391, 1251, 1168, 1037, 1017, 851.

5 (実施例 167)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-126)

10 実施例 16b で得られた化合物 N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 6-ニトロピリジン-2-オールを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.50 (3H, s), 2.68 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 4.14 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.47 (1H, m),
15 , 6.78 (1H, d, J=8.6Hz), 7.19 (2H, d, J=7.8Hz), 7.58 (2H, d, J=7.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 8.96 (1H, d, J=2.9Hz), 9.95 (1H, br s), 10.30 (1H, br s),

ms (FAB) m/z: 375 ((M+H)⁺)

20 (実施例 168)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-183)

25 実施例 167 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.63 (3H, d, J=4.7Hz), 2.75 (1H, m), 2.

- 234 -

82 (3H, d, J=4.7Hz), 3.01 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.13 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.45 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=9.0Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 8.32 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.8Hz), 8.96 (1H, d, J=2.8Hz),

5 ms (FAB) m/z: 389 ((M+H)⁺)

(実施例 169)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (6-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-125)

実施例 16b で得られた化合物 N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 6-トリフルオロメチルピリジン-2-オールを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

15 ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.50 (3H, m), 2.64 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.06 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.40 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.83 (1H, s), 9.97 (1H, br s), 10.26 (1H, br s),

20 IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 2770, 2700, 1730, 1610, 1390, 1330, 1290, 1220, 1180, 1160, 1130

(実施例 170)

25 ジメチルカルバミン酸 4- [3- (6-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ) -1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 1-182)

実施例 169 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4- [3- (6-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル

ル エステル塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.88-2.63 (7H, m), 3.00 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.02 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.73 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.74 (1H, m), 8.33 (1H, s),

IR (KBr) cm⁻¹: 2930, 2630, 2580, 2510, 2460, 1730, 1610, 1390, 1330, 1290, 1220, 1180, 1160, 1130

10 (実施例 171)

3-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル-3-メチルアミノプロピルオキシ]-チオフエンカルボン酸メチルエステル(例示化合物番号 1-130)

実施例 16b で得られた化合物 N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及び 3-ヒドロキシチオフエンカルボン酸メチルエステルを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.55 (1H, m), 2.64 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.04 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.53 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=4.9Hz), 7.18 (2H, d, J=7.8Hz), 7.48 (3H, m), 9.84 (1H, br s), 10.65 (1H, br s),

ms (FAB) m/z: 393 ((M+H)⁺)

(実施例 172)

25 3-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル-3-ジメチルアミノプロピルオキシ]-チオフエンカルボン酸メチルエステル(例示化合物番号 1-187)

実施例 171 で得られた化合物 3-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)

フェニル-3-メチルアミノプロピルオキシ]-チオフェンカルボン酸メチルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.58 (3H, d, J=4.9Hz), 2.68 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.00 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.56 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.24 (1H, m), 4.55 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=5.4Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=5.4Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8Hz),
IR (film) cm⁻¹: 3420, 3100, 3020, 2950, 2660, 2580, 2510, 2460, 1720, 1540, 1440, 1390, 1220, 1070

10

(実施例173)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-ニトロピリジン-4-イルオキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号1-128)

15 実施例16bで得られた化合物N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び2-ニトロピリジン-4-オールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2.39 (1H, m), 2.50 (3H, d, J=2.0Hz), 2.64 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.94 (1H, m), 4.32 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=5.9Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, m), 9.01 (1H, s),
ms (FAB) m/z: 375 ((M+H)⁺)

25

(実施例174)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-メチルチオフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-199)
実施例16bで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェ

ニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 4 - メチルチオフェノールを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.41 (3H, s), 2.45-2.64 (2H, m), 2.51 (3H, s),
 5 2.90-3.09 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.51-3.62 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.28-4.42 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz) 7.19 (2H, d, J=8.8Hz) 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 9.7-10.2 (1H, br), 10.2-10.5 (1H, br).
 MS (FAB): 375 (M+H)⁺.

10 (実施例 175)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 200)
 実施例 174 で得られたジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3
 15 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.42 (3H, s), 2.54-2.74 (1H, m), 2.59 (3H, brs), 2.85-2.99 (1H, m), 2.85-2.99 (1H, m), 2.91 (3H, brs), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.46-3.56 (1H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 4.23-4.33 (1H, m), 6.69 (2H, d, J=8.7Hz), 7.16-7.25 (4H, m) 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 12.8 (1H, brs).
 20 MS (FAB): 389 (M+H)⁺.

(実施例 176)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 199)
 25 実施例 81a で得られた (S) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び 4 - メチルチオフェノールを用い、実施例 48a、実施例 61d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.41 (3H, s), 2.45-2.63 (1H, m), 2.51 (3H, s),
2.89-3.07 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.50-3.62 (1H, m), 3.86-4.00
(1H, m), 4.35 (1H, brs), 6.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.19
(2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz), 9.75-10.05 (1H, br) ,10.10-10.45
5 (1H, br) .

MS (FAB): 375(M+H)⁺.

(実施例 177)

ジメチルカルバミン酸 (R)-4-[3-(4-メチルチオフェノキシ)-1-
10 メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩(例示化合物番号1-199)
実施例 61b で得られた (R)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)
フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸 t-ブチル エステル及び
4-メチルチオフェノールを用い、実施例 61c~e と同様に反応を行い目的化
合物を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.41 (3H, s), 2.45-2.63 (1H, m), 2.51 (3H, s),
2.89-3.07 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.50-3.62 (1H, m), 3.86-4.00
(1H, m), 4.35 (1H, brs), 6.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.19
(2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz), 9.75-10.05 (1H, br) ,10.10-10.45
(1H, br).

20 MS (FAB): 375(M+H)⁺.

(実施例 178)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(ペンタフルオロフェノキシ)-1-メチル
アミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-203)
25 実施例 16b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェ
ニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エス
テル及びペンタフルオロフェノールを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行
い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.40-2.63 (1H, m), 2.90-3.15 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.69-3.85 (1H, m), 4.20-4.31 (1H, m), 4.38 (1H, brs), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.95 (1H, brs), 10.34 (1H, brs) .

5 MS (FAB): 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(実施例 179)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (ナフタレン-1-イルオキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-205)

10 実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 1-ナフチルフェノールを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.56 (3H, s), 2.65-2.79 (1H, m), 2.99 (3H, s),
15 3.06 (3H, s), 3.12-3.25 (1H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.41-4.53 (1H, br), 6.56 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.44-7.51 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73-7.80 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m), 10.03 (1H, brs), 10.41 (1H, brs).

MS (FAB): 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

(実施例 180)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (キノリン-6-イルオキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-206)

25 実施例 16b で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 6-ヒドロキシキノリンを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.57-2.73 (1H, m), 2.90-3.14

- 240 -

(1H, m), 2.99 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.67-3.78 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m),
 4.35-4.45 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=2.9Hz), 7.18 (2H, d, J=8.1Hz), 7.26-7.34
 (2H, m), 7.63 (2H, d, J=8.1Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8Hz), 8.73
 (1H, dd, J=4.4Hz, 1.5Hz).

5 MS (FAB): 380(M+H)⁺.

(実施例 181)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (ペンタフルオロフェノキシ) -1-ジメチル
 ルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-204)

10 実施例 178 で得られたジメチルカルバミン酸 4- [3- (ペンタフルオロフェ
 ノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3
 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.59 (3H, s), 2.60-2.76 (1H, m), 2.88-3.05
 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.62-3.73 (1H, m), 4.18-4.29
 15 (1H, m), 4.29-4.40 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8.4Hz), 7.64 (2H, d, J=8.4Hz).

MS (FAB): 433(M+H)⁺.

(実施例 182)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-ニトロフェノキシ) -1-ジメチル
 20 ミノプロピル] -2-メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4-1
 2)

(a) N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) -2-メチルフェニル]
 -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル
 2-メチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例 7 a~e と同様に
 25 反応を行い、目的化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.51 (9H, s), 1.90-2.04 (1H, m), 2.07-2.21
 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m),
 3.75 (1H, brs), 5.53-5.60 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11-7.13 (2H, m).

(b) ジメチルカルバミン酸 4- [3- (4-ニトロフェノキシ) -1-ジメチルアミノプロピル] -2-メチルフェニル エステル 塩酸塩

実施例 182a で得られた N- [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) -2-メチルフェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルおよび 4-ニトロフェノールを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.21 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62-2.67 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.98-3.09 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.75-3.78 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=6.6Hz), 6.86 (2H, d, J=9.1Hz), 7.14 (1H, d, J=8.1Hz), 7.39 (1H, d, J=8.1Hz), 7.46 (1H, s), 8.15 (2H, d, J=9.1Hz).

MS (FAB) m/z : 388 (M+H)⁺.

(実施例 183)

ジメチルカルバミン酸 (S) -4- [3- (4-ニトロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] -2-メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4-12)

(a) (S) - [1- [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) -3-メチルフェニル] -3-ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル

出発原料として 4-ヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒドを用い、Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183 に記載されている手法によって合成した (S) -3-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例 61a、b と同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.71-1.82 (2H, m), 2.16 (1H, br), 2.20 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.67 (2H, br), 4.84 (1H, br), 5.00 (1H, br), 7.03 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.10-7.13 (2H, m).

[α]_D²² -46 (c 0.90, CHCl₃).

(b) ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] - 2 - メチルフェニル エステル 塩酸塩

実施例 1 8 3 a で得られた (S) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ)
5 - 2 - メチルフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル
エステル及び 4 - ニトロフェノールを用い、実施例 4 8 a、実施例 6 1 d、e と
同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta \text{ ppm} : 2.49 (3\text{H}, \text{s}), 2.54\text{--}2.60 (1\text{H}, \text{m}), 2.93\text{--}$
2.96 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.77-3.80 (1H, m), 4.07-4.10 (1H,
10 m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.86 (2H, d, $J=9.2 \text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.5 \text{ Hz}$), 7.37
(1H, d, $J=8.5 \text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 8.15 (2H, d, $J=9.2 \text{ Hz}$).

MS(FAB) m/z : 388 ($M + H$)⁺.

$[\alpha]_D^{22} +189 .(c 0.95, \text{CHCl}_3)$.

15 (実施例 1 8 4)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メ
チルアミノプロピル] - 2 - メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号
4 - 1 2)

(a) (R) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) - 3 - メチルフェ
20 ニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル
出発原料として 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンズアルデヒドを用い、
Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183 に記載されている手法によって合成し
た (R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) プロピオ
ン酸 メチル エステルを用い、実施例 6 1 a、b と同様に反応を行い目的化合物
25 を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta \text{ ppm} : 1.44 (9\text{H}, \text{s}), 1.76\text{--}1.83 (1\text{H}, \text{m}), 2.00\text{--}2.09$
(1H, m), 2.21 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.69 (2H, brs), 4.83-4.93
(2H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.2 \text{ Hz}$), 7.11-7.13 (2H, m) .

$[\alpha]_D +52.9$ (c 0.90, CHCl_3)

(b) ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] - 2 - メチルフェニル エステル 塩酸塩

- 5 実施例 184 a で得られた (R) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル 及び 4 - ニトロフェノール を用い、実施例 48 a、実施例 61 d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta \text{ ppm} : 2.21 (3\text{H}, \text{s}), 2.52 (3\text{H}, \text{s}), 2.61-2.67 (1\text{H}, \text{m}),$
 10 $3.01 (3\text{H}, \text{s}), 3.01-3.12 (1\text{H}, \text{m}), 3.12 (3\text{H}, \text{s}), 3.73-3.78 (1\text{H}, \text{m}), 4.08-4.13$
 $(1\text{H}, \text{m}), 4.26 (1\text{H}, \text{brs}), 6.86 (2\text{H}, \text{d}, J=9.1\text{Hz}), 7.13 (1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.39$
 $(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.47 (1\text{H}, \text{s}), 8.15 (2\text{H}, \text{d}, J=9.1\text{Hz}), 9.94 (1\text{H}, \text{brs}), 10.36$
 $(1\text{H}, \text{brs}) .$

$[\alpha]_D -123.4$ (c 0.95, CHCl_3) .

15 MS (FAB) $m/z : 388(\text{M}+\text{H})^+.$

(実施例 185)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] - 2 - メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 1

20 3)

実施例 182 a で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル および 4 - クロロフェノール を用い、実施例 48 a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

25 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm} : 2.21 (3\text{H}, \text{s}), 2.50 (3\text{H}, \text{s}), 2.50-2.59 (1\text{H}, \text{m}),$
 $2.92-3.02 (1\text{H}, \text{m}), 3.02 (3\text{H}, \text{s}), 3.12 (3\text{H}, \text{s}), 3.59 (1\text{H}, \text{td}, J=9.6, 4.1\text{Hz}),$
 $3.90-3.95 (1\text{H}, \text{m}), 4.25-4.28 (1\text{H}, \text{m}), 6.72 (2\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 7.12$
 $(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.17 (2\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 7.39 (1\text{H}, \text{dd}, J=8.3, 1.9\text{Hz}), 7.46$

(1H, s) .

MS (FAB) m/z : 377(M+H)⁺.

(実施例 186)

- 5 ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] - 2 - メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 16)

実施例 182a で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t
10 - ブチルエステルおよび 4 - メチルチオフェノールを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.21 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s),
2.50-2.59 (1H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.59
(1H, t, J=9.6, 4.0Hz), 3.91-3.96 (1H, m), 4.28 (1H, dd, J=10.3, 3.9Hz), 6.74
15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39
(1H, d, J=8.3Hz), 7.47 (1H, s) .

MS (FAB) m/z : 389(M+H)⁺.

(実施例 187)

- 20 ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 52)

(a) N - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - マロン酸エチルエステル
2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (1.0 g, 6.6 mmol) を、
25 メチレンクロリド (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.1 g, 8.0 mmol) とエチルマロニルクロリド (0.92 ml, 7.2 mmol) を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、0℃ で 30 分間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、有機物をメチレンクロリド (30 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (30 ml

× 1)、飽和食塩水 (30 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、50 : 50 ~ 33 : 67) で精製し、目的化合物を無色油状物質 (1.1 g、63%) として得た。

- 5 ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 2.81 (2H, t, J=7.0Hz), 3.27 (2H, s), 3.55 (2H, q, J=7.0Hz), 3.80 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.5Hz), 6.78-6.80 (3H, m), 7.08 (1H, br s), 7.22 (1H, t, J=8.0Hz)

- (b) (6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - イリデン) - 酢酸エチルエステル
10

- 実施例 187a で製造した N - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - マロン酸エチルエステル (20.8 g、78.4 mmol) をオキシ塩化りん (60 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、80℃で4時間攪拌した。反応液を氷水中 (300 ml) へ注ぎ、炭酸カリウムで中和し、有機物を酢酸エチル (300 ml × 15 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、1 : 1) で精製し、標記目的化合物を主生成物として含む黄色油状物質 (7.56 g) を得た。

- ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.43 (2H, dt, J=3.0, 7.0 Hz), 3.84 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.08 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.04 (1H, br s).
20

- (c) (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イリデン) - 酢酸エチルエステル
25

実施例 187b で製造した (6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - イリデン) - 酢酸エチルエステル (7.56 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、酸化白金 (400 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌し

た。反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去した。残さを1N 水酸化ナトリウム水溶液と炭酸カリウムで中和し、有機物を酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水(300ml×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=1:0-5:1)で精製し、
 5 標記目的化合物を黄色油状物質(4.88g)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.67-2.76 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.01 (1H, ddd, J=5.2, 7.6, 12.4 Hz), 3.19 (1H, dt, J=5.2, 12.4 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.41 (1H, dd, J=3.2, 9.6 Hz), 6.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz).
 10

(d) 1-エトキシカルボニルメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例187cで製造した(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-酢酸エチルエステル(4.88g、19.6mmol)をメチレンクロリド(30ml)に溶解し、1Mボロントリブロミドメチレンクロリド溶液(30ml)を-78℃で加え、窒素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応液に水(10ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機物をメチレンクロリド(40ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物(2.10g)を得た。
 15 得られた粗生成物(2.10g)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、二炭酸ジ-t-ブチル(2.84g、13.0mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~50:50)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(1.72g、26%)として得た。
 20

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ ppm: 1.25 (3H, t, J=8.0 Hz), 1.48 (9H, s), 2.59-2.90 (4H, m), 3.23-3.30 (0.5H, m), 3.32-3.42 (0.5H, m), 3.84-3.92 (0.5H, m), 4.02-4.10 (0.5H, m), 4.08-4.18 (2H, m), 5.26 (1H, br s), 5.46 (0.5H,

t, J=7.0 Hz), 5.56 (0.5H, t, J=7.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.62-6.68 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=8.0 Hz).

(e) 6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - エトキシカルボニルメチル - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステル

実施例 187d で製造した 1 - エトキシカルボニルメチル - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステル (1.70 g, 5.07 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.03 g, 7.50 mmol) と N, N - ジメチルカルバモイルクロリド (0.69 ml, 7.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 - 1 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1.97 g, 95%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 2.62-2.98 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.18-3.26 (0.5H, m), 3.32-3.40 (0.5H, m), 3.90-3.92 (0.5H, m), 4.10-4.18 (2.5H, m), 5.53 (0.5H, t, J=7.0 Hz), 5.64 (0.5H, t, J=7.0 Hz), 6.89 (1H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m).

(f) 6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステル

実施例 187e で製造した 6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - エトキシカルボニルメチル - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステル (1.97 g, 4.84 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (270 mg,

- 248 -

7. 2 mm o 1) を - 7 8 °C 加え、窒素雰囲気下、- 7 8 °C で 2 0 分間、0 °C で 2 0 分間攪拌した。反応液に 0 °C で水 (0. 3 m l)、1 5 % 水酸化ナトリウム水溶液 (0. 3 m l) と水 (0. 9 m l) を順番に加えた。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 - 0 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1. 3 8 g、7 8 %) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.74 (1H, t, J=12.4 Hz), 2.00-2.10 (1H, m), 2.71 (1H, dt, J=4.4, 16.0 Hz), 2.86-2.94 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.54 (1H, t, J=11.0 Hz), 3.65 (1H, br), 4.02 (1H, dt, J=4.4, 12.4 Hz), 4.12 (0.8H, br), 4.23 (0.2H, br), 5.30 (1H, d, J=12.0 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz).

(g) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステル 塩酸塩

実施例 1 8 7 f で得られた 6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステルおよび 4 - ニトロフェノールを用いて、実施例 4 8 a、b、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 2.19-2.27 (1H, m), 2.89 (3H, d, J=5.2 Hz), 3.02 (3H, s), 3.04-3.20 (3H, m), 3.10 (3H, s), 3.32-3.40 (1H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 4.50 (1H, t, J=6.4 Hz), 4.60-4.65 (1H, m), 7.02-7.10 (5H, m), 8.23 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS(FAB) m/z: 400 (M+H)⁺.

(実施例 1 8 8)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノ

キシ)-エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルエステル
塩酸塩 (例示化合物番号 4-60)

- 実施例 187f で得られた 6-ジメチルカルバモイルオキシ 1-(2-ヒドロキシ
シエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸-t-ブ
5 チルエステルおよび 4-クロロ-3-メチルフェノールを用いて、実施例 48a、
b、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.24 (1H, d, J=8.8), 7.10 (1H, m), 7.03 (2H,
m), 6.83 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=7.6), 4.53 (1H, br s), 4.35 (1H, br s),
3.98 (1H, br s), 3.75 (1H, br s), 3.35 (1H, br s), 3.15 (1H, m), 3.10 (3H,
10 s), 3.02 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.16 (1H, br s), 1.72 (2H,
br s)

MS (FAB) m/z: 403 (M+H)⁺.

(実施例 189)

- 15 ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(2-クロロ-4-ニトロフェノ
キシ)-エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルエステ
ル 塩酸塩 (例示化合物番号 4-58)

- 実施例 187f で得られた 6-ジメチルカルバモイルオキシ 1-(2-ヒドロキシ
シエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸-t-ブ
20 チルエステルおよび 2-クロロ-4-ニトロフェノールを用いて、実施例 48a、
b、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.32-2.44 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.92-3.02 (1H,
m), 3.02 (3H, s), 3.08-3.22 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.34-3.42 (1H, m),
3.68-3.78 (1H, m), 4.26-4.34 (1H, m), 4.56-4.62 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m),
25 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=9.0
Hz), 7.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 8.32 (1H, d, J=2.4
Hz).

MS (FAB) m/z: 433 (M+H)⁺.

(実施例 190)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - (R) - [2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ
フェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル
5 エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 60)

(a) 6 - メトキシ - 1 - (R) - (2 - t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)
- 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド

J. Org. Chem., 1992, 57, 4732 に従って合成した 6 - メトキシ - 1 - (R) - (2
- t-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノ
10 ノリン (1.30g, 4.05mmol) とピリジン (0.65ml, 8.10mmol) を塩化メチレン 20ml
に溶かし、氷浴中にて攪拌した。これにトリフルオロ酢酸 無水物 (0.69ml,
4.86mmol) を徐々に滴下した。室温にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて化
合物 1 の消失を確認後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌
した。酢酸エチルにて抽出、希塩酸及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリ
15 ウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘ
キサン : 酢酸エチル、2 : 1) にて精製し、淡黄色油状物質として目的化合物を
得た (1.50g 収率 88%)。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.08 (1H, m), 6.79 (1H, m), 6.68 (0.25H, d,
J=2.5), 6.64 (0.75H, d, J=2.5), 5.62 (0.75H, dd, J=9.0, 5.5), 5.19 (0.25H,
20 m), 4.41 (0.25H, ddd, J=13.5, 6.5, 4.5), 4.01 (0.75H, br d), 3.79 (3H, s),
3.59 (3H, m), 3.01 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.04 (0.75H, m), 1.92
(0.25H, m), 0.93 (2.25H, s), 0.90 (6.75H, s), 0.03 (0.25H, s), 0.06 (2.63H,
s), 0.05 (2.63H, s)

$[\alpha]_D^{25} -45.4^\circ$ (c 1.06 CH₂Cl₂)

25

(b) 6 - メトキシ - 1 - (R) - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ
- 1H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド

実施例 190 a で得られた 6 - メトキシ - 1 - (R) - (2 - t-ブチルジメチル

シリルオキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド (1.14g, 2.73mmol) をアセトニトリル 10ml に溶かし、水浴中にて攪拌した。これに 48% フッ化水素水溶液 (0.5ml, 13.67mmol) を徐々に滴下した。室温にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 2:1) にて精製し、無色油状物質として目的化合物を得た (0.65g 収率 79%)。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.11 (1H, d, J=8.5), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.65 (1H, d, J=2.5), 5.60 (1H, dd, J=10.8, 3.0), 4.09 (1H, br d), 3.79 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.04 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.93 (1H, m)

[α]_D²⁵ -30.0° (c 0.98 CH₂Cl₂)

(c) 6 - メトキシ - 1 - (R) - (2 - ブロモエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド

実施例 190b で得られた 6 - メトキシ - 1 - (R) - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド (330mg, 1.09mmol) と四臭化炭素 (542mg, 1.63mmol) を塩化メチレン 5ml に溶かし、水浴中にて攪拌した。これにトリフェニルホスフィン (343mg, 1.31mmol) を徐々に加えた。室温にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20) にて精製し、無色油状物質として目的化合物を得た (390mg 収率 98%)。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.10 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.70 (0.15H, d, J=2.5), 6.66 (0.85H, d, J=2.5), 5.63 (0.85H, dd, J=9.3, 5.0), 5.10 (0.15H, t, J=7.5), 4.41 (0.85H, ddd, J=13.5, 6.5, 4.5), 4.03 (0.85H, br d), 3.79 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.86 (1H,

- 252 -

m), 2.45 (1H, m), 2.36 (1H, m)

$[\alpha]_D^{25} -45.1^\circ$ (c 1.05 CH_2Cl_2)

(d) 6 - ヒドロキシ - 1 - (R) - (2 - ブロモエチル) - 3, 4 - ジヒドロ -
5 1 *H* - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド

実施例 190 c で得られた 6 - メトキシ - 1 - (R) - (2 - ブロモエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 *H* - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド (390mg, 1.07mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶かし、 -78°C にて攪拌した。これに三臭化ホウ素の 1 M 塩化メチレン溶液 (2.14ml, 2.14mmol) を徐々に加えた。 -78°C
10 にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温にした。酢酸エチルにて抽出、希塩酸及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、無色油状物質として目的化合物を得た (280mg 収率 75%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.04 (1H, m), 6.72 (1H, m), 6.65 (0.15H, d, $J=2.0$), 6.62 (0.85H, d, $J=2.0$), 5.61 (0.85H, dd, $J=9.3, 5.0$), 5.10 (0.15H, t, $J=7.5$), 4.37 (0.15H, m), 4.02 (0.85H, br d), 3.63 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.33 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.35 (1H, m)
 $[\alpha]_D^{25} -60.1^\circ$ (c 0.94 CH_2Cl_2)

20

(e) 6 - ジメチルカルバモイルオキシ - 1 - (R) - (2 - ブロモエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 *H* - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド

実施例 190 d で得られた 6 - ヒドロキシ - 1 - (R) - (2 - ブロモエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 *H* - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド (270mg, 0.77mmol) と炭酸カリウム (268mg, 1.94mmol) を DMF 3 ml に溶かし、氷浴中にて攪拌した。これにジメチルカルバミン酸クロライド (0.2ml, 1.55mmol) を徐々に加えた。 40°C にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後、
25 反応混合物に水を加え室温にした。酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄し、

無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０）にて精製し、無色油状物質として目的化合物を得た（１７０ｍｇ 収率５２％）。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.16 (m, 1H), 6.99 (1H, d, J=8.5), 6.97 (0.15H, s), 6.93 (0.85H, s), 5.70 (0.85H, m), 5.16 (0.15H, m), 4.44 (0.15H, m), 4.04 (0.85H, br d), 3.62 (1H, m), 3.41 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.85 (1H, m), 2.37 (2H, m)

[α]_D²⁵ -49.0° (c 0.86 CH₂Cl₂)

- 10 (f) 6 - ジメチルカルバモイルオキシ - 1 - (R) - (2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド

炭酸カリウム（１１５ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）とヨウ化カリウム（触媒量）と４ - クロロ - m - クレゾール（６５ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を DMF 2ml に溶かし、氷浴中にて攪拌した。これ
15 に実施例 190 e で得られた 6 - ジメチルカルバモイルオキシ - 1 - (R) - (2 - ブロモエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド（１６０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の DMF 溶液（2ml）を徐々に加えた。１００℃にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後室温に戻し、反応混合物に水を加え攪拌した。酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘ
20 キサン：酢酸エチル＝８０：２０）にて精製し、淡黄色油状物質として目的化合物を得た（１５４ｍｇ 収率８４％）。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.23 (0.2H, d, J=13.5), 7.20 (0.8H, d, J=9.0), 7.15 (0.8H, d, J=8.5), 7.05 (0.2H, d, J=8.0), 6.96 (2H, m), 6.74 (1H, m), 6.64 (1H, m), 5.78 (0.8H, dd, J=9.5, 5.0), 5.29 (0.2H, t, J=7.0), 4.49 (0.2H, m), 4.02 (3H, m), 3.43 (0.2H, m), 3.09 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.88 (1H, td, J=16.0, 3.5), 2.33 (3H, s), 2.30 (2H, m)

[α]_D²⁵ -63.3° (c 0.25 CH₂Cl₂)

(g) ジメチルカルバミン酸 1 - (R) - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステル

- 5 実施例 190 f で得られた 6 - ジメチルカルバモイルオキシ - 1 - (R) - (2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド (154mg, 0.54mmol) をメタノール 1 ml に溶かし、水浴中にて攪拌した。これに 1M 炭酸カリウム水溶液 (1ml) を徐々に滴下した。40℃にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて化合物 7 の消失を確認
- 10 後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温にした。酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 2 : 1) にて精製し、淡黄色油状物質として目的化合物を得た (90mg 収率 73%)。
- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.21 (1H, d, J=8.8), 7.12 (1H, d, J=8.8), 6.90 (1H, dd, J=8.4, 2.4), 6.86 (1H, d, J=2.4), 6.80 (1H, d, J=2.8), 6.69 (1H, dd, J=8.8, 2.8), 4.18 (2H, m), 4.06 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.00 (1H, m), 2.77 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.28 (1H, m), 2.14 (1H, m)
- [α]_D²⁵ +4.3° (c 0.65 CH₂Cl₂)

20

(h) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - (R) - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステル 塩酸塩

- 25 実施例 190 g で得られたジメチルカルバミン酸 1 - (R) - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステルを用いて、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.24 (1H, d, J=8.8), 7.10 (1H, m), 7.03 (2H,

m), 6.83 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=7.6), 4.53 (1H, br s), 4.35 (1H, br s), 3.98 (1H, br s), 3.75 (1H, br s), 3.35 (1H, br s), 3.15 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.16 (1H, br s), 1.72 (2H, br s)

5 $[\alpha]_D^{25} -54.9^\circ$ (c 0.67 CH₂Cl₂)

(実施例 191)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例
10 示化合物番号 5 - 73)

(a) 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステル
2 - (4 - メトキシフェニル) - エチルアミンを出発原料として、実施例 187 a
15 ~ f と同様に反応を行って目的化合物を油状物質として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.77 (1H, t, J=13.5 Hz), 2.02-2.11 (1H, m), 2.71 (1H, dt, J=4.0, 15.5 Hz), 2.85-2.92 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.09-3.16 (1H, m), 3.54 (1H, t, J=12.0 Hz), 3.64 (1H, br s), 4.03 (1H, dt, J=4.0, 12.5 Hz), 4.07 (0.8H, br s), 4.25 (0.2H, br s),
20 5.29 (1H, d, J=10.0 Hz), 6.92 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0 Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルエステル 塩
25 酸塩

実施例 187 f で得られた 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステルおよび 4 - クロロフェノールを用いて、実施例 48 a、b、実施

例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) : δ 2.14-2.22 (1H, m), 2.89 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.02-3.13 (2H, m), 3.21 (1H, br d, J=15.5 Hz), 3.31-3.38 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.37-4.42 (1H, m), 4.50 (1H, t, J=6.5 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.5 Hz).
MS(FAB) m/z: 388 (M+H)⁺.

(実施例 192)

10 ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[c]アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 132)

(a) ジメチルカルバミン酸 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - フェニルエステル

15 ヘキサンでミネラル油を洗浄した水素化ナトリウム (5.74 g, 239 mmol) を、ジメチルホルムアミド (100 ml) に懸濁させ、2, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (15.0 g, 109 mmol) を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、0℃ で 30 分間攪拌した。続いて、N, N - ジメチルカルバモイルクロリド (10.1 ml, 110 mmol) を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (300 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 1) で洗浄した。水層を濃塩酸で pH 1 にし、有機物を酢酸エチル (200 ml × 3) で洗浄した。有機層を水 (300 ml × 3)、飽和食塩水 (200 ml × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、5 :
25 1 ~ 1 : 2) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (6.78 g, 30%) として得た。

Mp 58-60℃.

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 3.02 (3H s), 3.10 (3H, s), 6.77 (1H, d,

- 257 -

J=2.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.84 (1H, s), 11.21 (1H, s).

(b) トリフルオロメタンスルホン酸 5 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ホルミル - フェニルエステル

実施例 192a で製造したジメチルカルバミン酸 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - フェニルエステル (2.60 g, 12.4 mmol) をメチレンクロリド (30 ml) に溶解し、ピリジン (1.61 ml, 20.0 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.35 ml, 14.0 mmol) を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、有機物をメチレンクロリド (20 ml × 2) で抽出した。有機層を 1 N 塩酸 (20 ml × 1)、飽和食塩水 (20 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物 (4.14 g) を得た。これはこれ以上精製することなく次の反応に付した。

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 3.04 (3H, s), 3.12 (3H, s), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 8.00 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.21 (1H, s).

(c) ジメチルカルバミン酸 4 - ホルミル - 3 - ビニル - フェニルエステル

実施例 192b で製造したトリフルオロメタンスルホン酸 5 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ホルミル - フェニルエステル (4.13 g, 12.1 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (15 ml) に溶解し、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (693 mg, 0.600 mmol)、2, 6 - ジ - t - ブチルフェノール (5 mg)、塩化リチウム (1.54 g, 36.4 mmol) とトリブチルビニルスズ (4.23 ml, 14.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下、100℃ で 3 時間攪拌した。反応液に飽和フッ化カリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、溶液を濾過し、溶媒を減圧留去した。残さに水 (40 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。有機

層を1 N塩酸 (40 ml × 1)、飽和食塩水 (40 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、10 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (2.11 g、79%) として得た。

- 5 ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 3.04 (3H, s), 3.12 (3H, s), 5.53 (1H, dd, J=1.6, 11.2 Hz), 5.72 (1H, d, J=18.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.4, 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J=11.2, 18.0 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0 Hz), 10.24 (1H, s).

- 10 (d) 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ビニル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸 エチルエステル

- ジイソプロピルアミン (1.26 g、12.5 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、1.6 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (7.20 ml、11.5 mmol) を - 20℃ で加え、窒素雰囲気下、- 20℃ で20分間攪拌した。その後、酢酸エチル (1.07 ml、11.0 mmol) を - 78℃ で加え、窒素雰囲気下、- 78℃ で20分間攪拌した。実施例 192 c で製造したジメチルカルバミン酸 4 - ホルミル - 3 - ビニル - フェニルエステル (2.11 g、9.62 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を - 78℃ で加え、窒素雰囲気下、- 78℃ で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (40 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (40 ml × 1)、飽和食塩水 (40 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、1 : 1 ~ 1 : 2) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (2.95 g、99%) として得た。

- 25 ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.65 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.23-3.25 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.35 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.38-5.43 (1H, m), 5.63 (1H, d, J=17.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J=11.0, 17.0 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (1H, s), 7.52 (1H,

d, $J=8.5$ Hz).

(e) ジメチルカルバミン酸 4 - (1, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 -
ビニル - フェニルエステル

- 5 実施例 192 d で製造した 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ビニル
- フェニル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸 エチルエステル (5.28 g、
17.2 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、テトラヒドロ
ホウ酸リチウム (544 mg、25.0 mmol) を -20°C で加え、窒素雰囲気
10 下、室温まで 1 時間かけて昇温した。反応液に水 (20 ml)、1 N 塩酸 (2
0 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (40 ml \times 2) で抽出した。有機層を無
水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これを
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、1 : 1 ~ 0 : 1、
酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (4.
44 g、97%) として得た。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ ppm : 1.78-1.90 (2H, m), 2.88 (1H, s), 3.00 (3H,
s), 3.10 (3H, s), 3.44 (1H, s), 3.77 (2H, br s), 5.14-5.19 (1H, m), 5.32
(1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.60 (1H, d, $J=17.5$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=11.0, 17.5$ Hz),
7.03 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.5$
Hz).

20

(f) ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロ
キシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル

- 25 実施例 192 e で製造した ジメチルカルバミン酸 4 - (1, 3 - ジヒドロキ
シ - プロピル) - 3 - ビニル - フェニルエステル (4.44 g、16.7 mmol)
1) をメチレンクロリド (40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4.18 ml,
30.0 mmol)、t - ブチルジメチルクロロシラン (4.67 g、17.0 mmol) と触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンを 0°C で加え、窒素雰囲気
下、室温で 5 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、有機物をメチレン

クロリド (40 ml × 2) で抽出した。有機層を 1 N 塩酸 (50 ml × 1)、飽和食塩水 (50 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得たこれをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、2 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (5.87 g、70%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.09 (9H, s), 1.85-1.90 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.32 (1H, s), 3.84-3.93 (2H, m), 5.27 (1H, d, J=10.5 Hz), 5.28-5.33 (1H, br m), 5.60 (1H, d, J=17.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=10.5, 17.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.38-7.45 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.69 (4H, d, J=7.0 Hz).

(g) ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - ブロモ - 3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル

実施例 192 f で製造したジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル (3.00 g、5.95 mmol) と四臭化炭素 (3.98 g、12.0 mmol) をメチレンクロリド (20 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (3.14 g、12.0 mmol) を室温に加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、5 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (2.62 g、78%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.05 (9H, s), 2.26-2.33 (1H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.74 (1H, dt, J=5.0, 9.0 Hz), 3.86-3.90 (1H, m), 5.40 (1H, d, J=10.5 Hz), 5.66 (1H, d, J=17.0 Hz), 5.70 (1H, dd, J=5.0, 9.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J=10.5, 17.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33-7.43 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.69 (2H, d, J=7.5 Hz).

(i) ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - アリルアミノ - 3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル

5 実施例 192 g で製造したジメチルカルバミン酸 4 - [1 - ブロモ - 3 - (t - ブチルジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル (2.62 g, 4.62 mmol) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、アリルアミン (1.87 ml, 25.0 mmol) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。

10 溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル, 2 : 1 - 0 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1.82 g, 72%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm : 1.06 (9H, s), 1.79-1.84 (2H, m), 3.00 (1H, dd, J=7.0, 16.0 Hz), 3.02 (3H, s), 3.07-3.12 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.65
15 (1H, dt, J=5.0, 11.0 Hz), 3.76 (1H, dt, J=5.0, 11.0 Hz), 4.32 (1H, t, J=6.0 Hz), 5.04 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.11 (1H, d, J=17.5 Hz), 5.24 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.56 (1H, d, J=17.5 Hz), 5.81-5.89 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=11.0, 17.5 Hz), 7.19 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.26-7.44 (6H, m), 7.63-7.68 (4H, m).

20

(j) アリル - [3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ビニル - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

25 実施例 192 i で製造したジメチルカルバミン酸 4 - [1 - アリルアミノ - 3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル (1.80 g, 3.31 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.12 ml, 8.00 mmol) 二炭酸ジ - t - ブチル (870 mg, 4.00 mmol) を加え、窒

素雰囲気下、50℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、5：1～1：1）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（1.90g、89%）として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.04 (9H, s), 1.38 (9H, s), 2.10-2.30 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.24-3.60 (2H, br), 3.67 (1H, q, J=8.0 Hz), 3.72-3.82 (1H, m), 4.72-4.79 (0.4H, m), 4.79 (0.6H, d, J=9.6 Hz), 5.24 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.37 (1H, br), 5.51 (1H, br), 5.55 (1H, d, J=17.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J=11.2, 17.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.32-7.43 (5H, m), 7.60 (1.6H, br s), 7.66 (2.4H, d, J=7.2 Hz).

(k) 1 - [2 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - エチル] - 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル

実施例 192 j で製造したアリル - [3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ビニル - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (360mg、0.56mmol) をメチレンクロリド (40ml) に溶解し、トリシクロヘキシルホスフィン [1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イリデン] [ベンジリデン] ルテニウム (IV) ジクロリド (47.5mg、0.0560mmol) を加え、窒素雰囲気下、45℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、5：1～2：1）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (330mg、96%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.04 (9H, s), 1.38 (9H, s), 2.10-2.30 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.24-3.60 (2H, br), 3.67 (1H, q, J=8.0 Hz), 3.72-3.82 (1H, m), 4.72-4.79 (0.4H, m), 4.79 (0.6H, d, J=9.6 Hz), 5.24 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.37 (1H, br), 5.51 (1H, br), 5.55 (1H, d, J=17.6 Hz), 6.98

- 263 -

(1H, d, J=8.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J=11.2, 17.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.32-7.43 (5H, m), 7.60 (1.6H, br s), 7.66 (2.4H, d, J=7.2 Hz).

- 5 (1) 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル

実施例 192 k で製造した 1 - [2 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - エチル] - 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル (1.82 g, 2.96 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液 (6.0 ml, 6.0 mmol) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (40 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (40 ml × 1)、飽和食塩水 (40 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル, 1 : 1 ~ 0 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1.07 g, 96%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm : 1.30 (5H, s), 1.40 (4H, s), 1.90-2.08 (1H, m), 2.07-2.24 (1H, br), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.59 (1H, br s), 3.65 (1H, br s), 3.76-3.88 (0.4H, br), 3.98 (0.6H, d, J=19.0 Hz), 4.58 (0.6H, d, J=19.0 Hz), 4.78-5.10 (0.4H, br), 4.92-5.20 (0.4H, br), 5.31 (0.6H, br t, J=7.5 Hz), 5.77-5.83 (1H, m), 6.32 (0.6H, d, J=11.5 Hz), 6.39 (0.4H, d, J=13.0 Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 6.95 (1H, s), 7.13 (0.6H, d, J=8.0 Hz), 7.25, (0.4H, d, J=8.9 Hz).

25

(m) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩

実施例 1921 で得られた 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - ニトロフェノールを用いて、実施例 48a、b、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

- 5 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 2.12-2.21 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.85-2.93 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.81 (1H, dd, $J=4.4$, 19.6 Hz), 3.85-3.90 (1H, m), 4.06 (1H, dt, $J=5.2$, 9.6 Hz), 4.39 (1H, d, $J=19.6$ Hz), 4.77 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 5.85 (1H, ddd, $J=3.2$, 4.4, 12.4 Hz), 6.36 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.16 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

MS(FAB) m/z : 412 ($M+H$) $^+$.

(実施例 193)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 137)

(a) 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル

- 20 実施例 192k で製造した 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル (207 mg、0.550 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (27 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール、1:1 - 0:1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (189 mg、91%) として得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 1.36 (5.4H, s), 1.45 (3.6H, s), 1.68-1.84 (1H, br), 1.86-2.00 (1H, br), 1.88-2.06 (0.4H, br), 2.06-2.18 (0.6H, br),

- 265 -

2.22-2.44 (1H, br), 2.83 (2H, br s), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.55-3.68 (1H, br), 3.67 (2H, br s), 3.75-3.90 (1H, br), 5.03-5.18 (0.4H, br), 5.38-5.52 (0.6H, br), 6.88 (2H, s), 7.15 (0.4H, br s), 7.24 (0.6H, br s).

- 5 (b) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.88-2.32 (2H, m), 2.42 (1H, br s), 2.60-2.80 (0.4H, br), 2.70 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.91 (0.6H, dd, J=5.6, 15.6 Hz), 3.01 (1.8H, s), 3.02 (1.2H, s), 3.09 (1.8H, s), 3.10 (1.2H, s), 3.15-3.40 (4H, m), 3.62 (0.4H, t, J=13.6 Hz), 3.82 (0.6H, t, J=13.6 Hz), 4.07-4.16 (0.6H, m), 4.30 (1H, dt, J=5.6, 9.2 Hz), 4.53-4.59 (0.4H, m), 4.80 (0.4H, br s), 5.18 (0.6H, br s), 6.93-7.14 (3H, m), 7.17 (0.6H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (0.4H, d, J=8.8 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.25 (1H, s).

15 MS(FAB) m/z: 448 (M+H)⁺.

(実施例 194)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 140)

実施例 1921 で得られた 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - クロロ - 3 - メチルフェノールを用いて、実施例 48 a、b、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

25 ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.03-2.12 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.60 (3H, d, J=5.2 Hz), 2.77-2.85 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.65 (1H, dt, J=4.4, 9.6 Hz), 3.78 (1H, dd, J=4.4, 20.0 Hz), 3.85-3.90 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=17.2 Hz), 4.79 (1H, dt, J=3.6, 12.4 Hz), 5.82 (1H, ddd, J=2.8, 4.4,

12.4 Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 6.64 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.68 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.13-7.19 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 415 (M+H)⁺.

5 (実施例 195)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 139)

実施例 1921 で得られた 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノールを用いて、実施例 48 a、b、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.07-2.09 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.83-2.92 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.74-3.82 (2H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.38 (1H, d, J=19.1Hz), 4.77-4.82 (1H, m), 5.82-5.87 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=12.7Hz), 6.82-6.92 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=2.3Hz), 7.28 (1H, t, J=8.2Hz).

MS (FAB) m/z : 419 (M+H)⁺.

20 (実施例 196)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - メチルチオフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 136)

実施例 1921 で得られた 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - メチルチオフェノールを用いて、実施例 48 a、b、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.03-2.11 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.60 (3H, s),

- 267 -

2.83 (1H, brs), 3.03 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.65-3.70 (1H, m), 3.78
 (1H, d, J=18.9Hz), 3.89-3.92 (1H, m), 4.38 (1H, d, J=18.9Hz), 4.79
 (1H, d, J=10.4Hz), 5.82 (1H, d, J=12.6Hz), 6.65 (1H, d, J=12.6Hz), 6.74
 (2H, d, J=8.7Hz), 7.03 (1H, d, J=7.2, 1.1Hz), 7.16 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19-7.22
 5 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 413(M+H)⁺.

(実施例 197) ジメチルカルバミン酸 2-メチル-(1R)-[2-(4-
 メチルチオフェノキシ)-エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]ア
 10 ゼピン-7-イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4-136)

(a) 4-ベンジロキシ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド

2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (50.0 g, 362 mmol) を、
 アセトニトリル (350 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (34.6 g, 4
 15 12 mmol)、よう化カリウム (6.0 g, 36 mmol) と塩化ベンジル (5
 4.0 ml, 470 mmol) 加え、窒素雰囲気下、24時間加熱還流した。

反応液に 1N 塩酸 (400 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (400 ml ×
 2) で抽出した。有機層を 3% 炭酸カリウム水溶液 (300 ml × 2)、水 (3
 00 ml × 1)、1N 塩酸 (300 ml × 1)、飽和食塩水 (300 ml × 1) で
 20 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得
 た。これを t-ブチルメチルエーテル/ヘキサンで再結晶し、標記目的化合物を
 淡橙色固体 (45.9 g, 56%) として得た。

Mp 71-72°C.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 5.11 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.62
 25 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.35-7.45 (6H, m), 9.72 (1H, s), 11.46 (1H, s).

(b) 4-ベンジロキシ-2-メトキシメトキシ-ベンズアルデヒド

実施例 197 a で製造した 4-ベンジロキシ-2-ヒドロキシ-ベンズアル

デヒド (44.9 g, 197 mmol) をメチレンクロリド (200 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (52.0 ml, 300 mmol) とメトキシメチルクロリド (20.5 ml, 270 mmol) を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え、有機物をメチレンクロリド (200 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (300 ml × 1)、飽和食塩水 (300 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、5：1～1：1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (42.2 g, 79%) として得た。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 3.51 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.34-7.43 (5H, m), 7.81 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.72 (1H, s), 11.46 (1H, s).

15 (c) 3 - (4 - ベンジロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - アクリル酸 エチルエステル

- 55% 水素化ナトリウム、ミネラル油 (1.57 g, 36.0 mmol) を、テトラヒドロフラン (100 ml) に懸濁させ、ジエチルホスホ酢酸エチル (7.17 g, 32.0 mmol) を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、0℃ で 30 分間攪拌した。続いて、実施例 197b で製造した 4 - ベンジロキシ - 2 - メトキシメトキシ - ベンズアルデヒド (7.46 g, 27.4 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、0℃ で 2 時間攪拌した。
- 20

反応液に水 (200 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (100 ml × 1)、飽和食塩水 (100 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。

- 25 これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、5：1～1：1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (9.32 g, 99%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.47 (3H, s), 4.24

- 269 -

(2H, q, J=7.2 Hz), 5.05 (2H s), 5.21 (2H, s), 6.39 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 6.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.30-7.43 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J=16.0 Hz).

- 5 (d) (3 R) - アミノ - (3 R) - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル 酢酸塩

(S) - N - ベンジル - 1 - フェニルエチルアミン (4.24 g, 20.1 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、1.6 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (12.4 ml, 18.9 mmol) を -78℃ で加え、窒素雰囲気下、-78℃ で20分間攪拌した。その後、実施例3で製造した3 - (4 - ベンジロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - アクリル酸 エチルエステル (4.32 g, 12.6 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を -78℃ で滴下し、窒素雰囲気下、-78℃ で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 ml) を -78℃ で加え、有機物を酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、10 : 1 - 5 : 1) で精製し、(S) - N - ベンジル - 1 - フェニルエチルアミンを少量含む3 - (4 - ベンジロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - (3 R) - [ベンジル - ((1 S) - フェニル - エチル) - アミノ] - プロピオン酸 エチルエステルを黄色油状物質 (7.21 g) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 0.98 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.23 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.60 (1H, dd, J=9.0, 13.5 Hz), 2.73 (1H, dd, J=7.0, 15.0 Hz), 3.47 (3H, s), 3.73 (2H, dd, J=14.5, 22.5 Hz), 3.79-3.92 (2H, m), 4.08 (1H, q, J=7.0 Hz), 4.80 (1H, dd, J=6.0, 8.0 Hz), 5.03 (2H, s), 5.15 (2H, dd, J=7.0, 17.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.5, 8.5 Hz), 6.83 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.13-7.44 (16H, m).

- 得られた黄色油状物質 3 - (4 - ベンジロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - (3 R) - [ベンジル - ((1 S) - フェニル - エチル) - アミノ] - プロピオン酸 エチルエステル (7.21 g) をメタノール - 水 - 酢酸 (80 ml - 8 ml - 4 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム (1.8 g) を加え、
 5 室温で4時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール、1:0 - 3:1) で精製し、標記目的化合物を無色アモルファス (2.77 g、67%) として得た。

$[\alpha]_D^{23} -8.0$ (c 0.82, MeOH).

- 10 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ δ ppm: 1.20 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J=6.0, 16.4$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J=8.8, 16.4$ Hz), 3.49 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.71 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 5.24 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

- 15 (e) (3 R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - (3 R) - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル

- 実施例 197 d で製造した (3 R) - アミノ - (3 R) - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル 酢酸塩 (4.26 g、12.9 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、トリエ
 20 チルアミン (3.62 ml、26.0 mmol) と二炭酸ジ - t - ブチル (3.27 g、15.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。

- 溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 - 1:2) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (4.64 g、97%) として得た。得られた標記目的化合物の光学純度は、キラル液体クロマト
 25 グラフィー (ダイセル Chiral cel OJ、ヘキサン:イソプロパノール = 95:5、1 ml/min、R 体:20.48 min、S 体:23.68 min) により、98.8% ee と決定した。

Mp 82-86°C.

- 271 -

$[\alpha]_D^{23} +42.3$ (c 0.86, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ δ ppm : 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.79 (1H, dd, $J=7.0, 14.5$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=6.0, 14.5$ Hz), 3.45 (3H, s), 4.05 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.85-5.20 (3H, m), 5.43 (0.2H, br s), 5.81 (0.8H, d, $J=8.0$ Hz), 6.28 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.50 (1H, br s), 6.57 (1H, br s), 6.98 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

(f) (3R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - (3R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル

実施例 197e で製造した (3R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - (3R) - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル (2.35 g, 6.36 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.80 g, 13.0 mmol) と N, N - ジメチルカルバモイルクロリド (0.65 ml, 7.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (40 ml \times 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (40 ml \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル, 2 : 1 ~ 1 : 2) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (2.73 g, 97%) として得た。

$[\alpha]_D^{23} +25.3$ (c 1.09, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ δ ppm : 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.41 (9H, s), 2.77-2.89 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.49 (3H, s), 4.01-4.10 (2H, m), 5.24 (2H, dd, $J=7.0, 10.0$ Hz), 5.30 (1H, br s), 5.74 (1H, br d, $J=9.0$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J=2.0, 9.0$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

(g) [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

実施例 197 f で製造した (3R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - (3R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロ
5 ピオン酸 エチルエステル (4.68 g, 10.6 mmol) をテトラヒドロフ
ラン (30 ml) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (524 mg, 13.
8 mmol) を - 50℃ で加え、窒素雰囲気下、- 50℃ で 10 分間、0℃ で 1
5 分間攪拌した。反応液に 0℃ で水 (0.5 ml)、15% 水酸化ナトリウム水
溶液 (0.5 ml) と水 (1.5 ml) を順番に加えた。無水硫酸マグネシウムで
10 乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、2 : 1 ~ 0 : 1) で精製し、標記目
的化合物を無色油状物質 (3.48 g, 82%) として得た。

$[\alpha]_D^{23} +48.0$ (c 1.09, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.94 (2H, dt, $J=4.8, 6.0$ Hz),
15 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.30 (1H, br s), 3.49 (3H, s), 3.61-3.74 (2H,
m), 5.06 (1H, q, $J=5.6$ Hz), 5.23 (2H, dd, $J=6.4, 10.8$ Hz), 5.47 (1H, d, $J=9.6$
Hz), 6.74 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.8$
Hz).

20 (h) ジメチルカルバミン酸 4 - [(1R) - アミノ - 3 - (4 - メチルチオ
フェノキシ) - プロピル] - 3 - ヒドロキシ - フェニルエステル

実施例 197 g で製造した [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 -
メトキシメトキシ - フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - カルバミン酸
t - ブチルエステル (1.63 g, 4.08 mmol)、4 - メチルチオフェノ
25 ール (660 mg, 4.50 mmol) とトリフェニルホスフィン (1.60 g,
6.12 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、40 wt% ア
ゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (2.66 g, 6.12 mmol) を 0℃
で滴下し、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、2：1～1：2）で精製し、ヒドラジンジカルボキシラートを含む粗生成物（2.74 g）を得た。得られた粗生成物（2.74 g）をメタノール（18 ml）に溶解し、濃塩酸（6 ml）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を15%水酸化ナトリウム水溶液で中和、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 10にし、有機物を酢酸エチル（50 ml × 2）で抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール、1：0～5：1）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（1.05 g、69%）として得た。

10 $[\alpha]_D^{23} -66.5$ (c 0.77, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ ppm : 2.12-2.18 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.89 (1H, dt, $J=4.0, 10.0$ Hz), 4.00 (1H, dt, $J=5.0, 10.0$ Hz), 4.43 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J=2.5, 8.0$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.82 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz),
15 7.25 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

(i) [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチルエステル

20 実施例 197 h で製造したジメチルカルバミン酸 4 - [(1R) - アミノ - 3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - プロピル] - 3 - ヒドロキシ - フェニルエステル (1.05 g, 2.80 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.83 ml, 6.0 mmol) と二炭酸ジ - t - ブチル (650 mg, 3.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。
25 溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、2：1～0：1）で精製し、標記目的化合物を無色固体（1.34 g、100%）として得た。

$[\alpha]_D^{23} +14.3$ (c 0.52, CHCl_3).

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.40 (9H, s), 2.26-2.37 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.89-3.95 (1H, m), 3.98-4.03 (1H, m), 5.00 (1H, dd, J=8.0, 15.2 Hz), 5.25 (1H, br s), 6.63 (1H, dd, J=3.2, 8.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz).

(j) [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ビニル - フェニル) - 3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチル エステル

10 実施例 197 i で製造した [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチル エステル (1.34 g, 2.80 mmol) をメチレンクロリド (10 ml) に溶解し、ピリジン (0.48 ml, 6.0 mmol) とピトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.50 ml, 3.0 mmol) を
15 0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、有機物をメチレンクロリド (20 ml × 2) で抽出した。有機層を 0.5 N塩酸 (20 ml × 1)、飽和食塩水 (20 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗製のトリフラート体 (1.48 g) を得た。

20 ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.38 (9H, br s), 2.17-2.34 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.13 (1H, dd, J=8.0, 12.5 Hz), 5.44 (1H, br s), 6.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5 Hz).

25 得られたトリフラート体 (1.48 g) を 1,4 - ジオキサン (20 ml) に溶解し、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (647 mg, 0.56 mmol)、2,6 - ジ - t - ブチルフェノール (5 mg)、塩化リチウム (356 mg, 8.40 mmol) とトリブチルビニルスズ (0.88 ml, 3.0

mmol)を加え、窒素雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応液に飽和フッ化カリウム水溶液(10ml)を加え、室温で2時間攪拌した後、溶液を濾過し、溶媒を減圧留去した。残さに水(40ml)を加え、有機物を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。有機層を1N塩酸(40ml×1)、飽和食塩水(40ml×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~1:1)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(1.08g、79%)として得た。

$[\alpha]_D^{23} -7.7$ (c 0.58, CHCl_3).

¹H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 1.40 (9H, s), 2.18 (2H, br m), 2.44 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.84-3.96 (2H, m), 5.23 (1H, br s), 5.31 (1H, d, J=10.8 Hz), 5.58 (1H, dd, J=1.2, 16.8 Hz), 6.80 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.00-7.16 (1H, br m), 7.02 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.19-7.28 (4H, m).

(k) アリル - [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ビニル - フェニル) - 3 - (4 - メチルチオフエノキシ) - プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチルエステル

実施例 197 j で製造した [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ビニル - フェニル) - 3 - (4 - メチルチオフエノキシ) - プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチルエステル (1.08g、2.22mmol) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、ヘキサンでミネラル油を洗浄した水素化ナトリウム (160mg、6.66mmol) を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、0℃ で 30 分間攪拌した。その後、臭化アリル (0.57ml、6.7mmol) を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (30ml) を加え、有機物を酢酸エチル (30ml×2) で抽出した。有機層を水 (30ml×1)、飽和食塩水 (30ml×1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、2:1~1:1) で精製し、標記目的化合物を無色油

-276-

状物質 (932 mg、80%) として得た。

$[\alpha]_D^{23} +76.1$ (c 0.63, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ δ ppm : 1.43 (9H, s), 2.29-2.42 (1H, br m),
2.40-2.52 (1H, br m), 2.43 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.47 (2H,
5 br s), 3.97 (1H, dt, $J=6.0, 8.0$ Hz), 4.06 (1H, br q, $J=8.0$ Hz), 4.82 (1H,
d, $J=17.0$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.28 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 5.48 (1H,
br s), 5.58 (1H, d, $J=16.5$ Hz), 5.67 (1H, br s), 6.82 (2H, d, $J=8.5$ Hz),
7.02 (1H, dd, $J=10.5, 16.5$ Hz), 7.04-7.06 (1H, m), 7.24-7.26 (3H, m), 7.34
(1H, d, $J=7.5$ Hz).

10

(1) 7 - ジメチルカルバモイルオキシ (1R) - [2 - (4 - メチルチオフェ
ノキシ) - エチル -] - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボ
ン酸 t - ブチルエステル

実施例 197 k で製造したアリル - [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイル
15 オキシ 2 - ビニル - フェニル) - 3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - プロピル]
- カルバミン酸 - t - ブチルエステル (907 mg、1.72 mmol) をメチ
レンクロリド (100 ml) に溶解し、トリシクロヘキシルホスフィン [1, 3
- ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール -
2 - イリデン] [ベンジリデン] ルテニウム (IV) ジクロリド (146 mg、
20 0.172 mmol) を加え、窒素雰囲気下、45℃で3時間攪拌した。溶媒を
減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、2:
1~1:1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (796 mg、93%)
として得た。

$[\alpha]_D^{23} -43.8$ (c 0.71, CHCl_3).

25 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ δ ppm : 1.29 (6H, s), 1.38 (3H, s), 2.27 (1H, br
s), 2.36 (1H, br s), 2.44 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.77-4.18
(3H, br m), 4.74 (0.34H, d, $J=16.0$ Hz), 4.99 (0.66H, br s), 5.23 (0.66H,
br s), 5.35 (0.34H, br s), 5.78 (0.34H, d, $J=11.5$ Hz), 5.84 (0.66H, d, $J=11.5$

- 277 -

Hz), 6.35 (1H, d, J=11.5 Hz), 6.80 (0.68H, d, J=7.5 Hz), 6.82 (1.32H, d, J=7.5 Hz), 6.88 (1H, br s), 6.96 (1H, s), 7.08 (1H, br s), 7.20-7.26 (2H, m).

- 5 (m) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - (1 R) - [2 - (4 - メチルチオフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩

実施例 1971 で製造した 7 - ジメチルカルバモイルオキシ (1 R) - [2 - (4 - メチルチオフェノキシ) - エチル -] - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステルを用い、実施例 6 d、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

$[\alpha]_D^{23} -24.2$ (c 0.73, CHCl_3).

- $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ ppm : 2.03-2.15 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64-2.76 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 3.92
15 (1H, quintet, J=5.2 Hz), 4.19 (1H, br s), 4.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.84 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.60 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.8 Hz).

- 20 (実施例 198)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - (1 S) - [2 - (4 - メチルチオフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 136)

- 原料として (S) - N - ベンジル - 1 - フェニルエチルアミンのかわりに (R) - N - ベンジル - 1 - フェニルエチルアミンを用いて、実施例 197 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$[\alpha]_D^{23} +19.9$ (c 0.87, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ ppm : 2.03-2.15 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.53 (3H,

s), 2.64-2.76 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 3.92 (1H, quintet, J=5.2 Hz), 4.19 (1H, br s), 4.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.84 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.60 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.8 Hz).

(実施例 199)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - (1 S) - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 132)

原料として 4 - メチルチオフェノールのかわりに 4 - ニトロフェノールを用いて、実施例 197 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$[\alpha]_D^{23} +30.9$ (c 0.67, CHCl₃)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) ppm : 2.12-2.21 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.85-2.93 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J=4.4, 19.6 Hz), 3.85-3.90 (1H, m), 4.06 (1H, dt, J=5.2, 9.6 Hz), 4.39 (1H, d, J=19.6 Hz), 4.77 (1H, d, J=11.6 Hz), 5.85 (1H, ddd, J=3.2, 4.4, 12.4 Hz), 6.36 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.16 (2H, d, J=8.8 Hz)

(実施例 200)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - (1 S) - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 132)

原料として 4 - メチルチオフェノールのかわりに 4 - ニトロフェノールを用いて、実施例 198 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$[\alpha]_D^{23} -25.0$ (c 0.70, CHCl₃).

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.12-2.21 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.85-

- 279 -

2.93 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J=4.4, 19.6 Hz),
 3.85-3.90 (1H, m), 4.06 (1H, dt, J=5.2, 9.6 Hz), 4.39 (1H, d, J=19.6 Hz),
 4.77 (1H, d, J=11.6 Hz), 5.85 (1H, ddd, J=3.2, 4.4, 12.4 Hz), 6.36 (1H, d,
 J=12.4 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.14 (1H,
 5 d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.16 (2H, d, J=8.8 Hz).

(実施例 201)

ジメチルカルバミン酸 2-メチル-[2-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イルエ
 10 ステル 塩酸塩 (例示化合物番号 5-160)

(a) 8-ジメチルカルバモイルオキシ 1-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル

出発原料として 2,5-ジヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例 192a~1と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

15 ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.29 (9H, s), 1.90-1.98 (1H, m), 2.13-2.14 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.48-3.56 (2H, m), 3.90-4.04 (1H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 5.11-5.19 (1H, m), 5.80 (1H, d, J=12.0 Hz), 6.43 (1H, d, J=12.0 Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=8.9 Hz).

20 (b) ジメチルカルバミン酸 2-メチル-[2-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イルエステル 塩酸塩

実施例 201a で得られた 8-ジメチルカルバモイルオキシ 1-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸 t-
 25 -ブチルエステルおよび 4-クロロ-3-メチルフェノールを用い、実施例 48a、b、実施例 3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ ppm : 2.19-2.27 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.47-2.56 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.66-3.72 (1H, m),

4.01-4.12 (2H, m), 4.25-4.29 (1H, m), 4.80-4.84 (1H, m), 5.82-5.87 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J=2.9, 8.7 Hz), 6.78 (1H, d, J=12.7 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20-7.22 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=8.4 Hz).

MS(FAB) m/z: 415 (M + H)⁺.

5

(実施例 202)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 6 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 5 - 300)

- 10 (a) 6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル

出発原料として 2, 3 - ジヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例 192 a ~ 1 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

- 15 ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.31 (5.4H, s), 1.42 (3.2H, s), 1.88-2.28 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.59 (1H, br s), 3.66 (1H, br s), 3.85-4.05 (0.4H, br), 3.98 (0.6H, d, J=15.6 Hz), 4.41 (0.6H, d, J=15.6 Hz), 4.60-5.00 (0.4H, br), 5.00-5.20 (0.4H, br), 5.35 (0.6H, br t, J=7.2 Hz), 5.86-5.91 (1H, m), 6.56 (0.6H, d, J=12.4 Hz), 6.64 (0.4H, d, J=12.4 Hz), 6.99-7.26 (3H, m)

20

(b) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 6 - イルエステル 塩酸塩

- 25 実施例 201 a で得られた 6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - クロロ - 3 - メチルフェノールを用い、実施例 48 a、b、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.14-2.21 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.64 (3H,

- 281 -

d, $J=4.8$ Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.65 (1H, dt, $J=4.4, 9.6$ Hz), 3.78 (1H, d, $J=19.2$ Hz), 3.89 (1H, dt, $J=5.2, 10.4$ Hz), 4.34 (1H, dd, $J=3.6, 19.2$ Hz), 4.79 (1H, dt, $J=3.6, 11.2$ Hz), 5.91 (1H, dt, $J=3.6, 12.4$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.15-7.32 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 415 ($M+H$)⁺.

(実施例 203)

ジメチルカルバミン酸 3- [3- (4-クロロ-3-ニトロフェノキシ) -1-
10 -メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-116)

実施例 7e で得られた N- [1- [(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-ジメチルカルバミン酸 t-ブチルエステルと 4-クロロ-3-ニトロフェノールを用いて、実施例 48a、b と同様に反
15 応を行って目的化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=9.2$), 7.30 (2H, d, $J=2.8$), 7.19 (1H, td, $J=7.2, 2.0$), 6.99 (1H, dd, $J=9.2, 2.4$), 4.30 (1H, dd, $J=10.4, 4.8$), 4.06 (1H, m), 3.73 (1H, td, $J=10.9, 4.4$), 3.09 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.63 (1H, m), 2.53 (3H, m)

20 ms (FAB) m/z : 408 ($M+H$)⁺.

(試験例)

(試験例 1) in vitro 活性試験

(試験例 1a) アセチルコリンエステラーゼ阻害活性試験

25 アセチルコリンエステラーゼ源として、マウス全脳ホモジネートを用いて、文献 [Biochem. Pharmacol., 7, 88 (1961).] に記載の方法に準拠して、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を測定した。すなわち、ジメチルスルホキシド (DM SO) に溶解させた検体 10 μ l をホモジネート入り燐酸バッファー 3 ml

- 282 -

[1 0 0 m M 燐酸バッファー (Na_2HPO_4 , 1 0 0 m M 及び NaH_2PO_4 , 1 0 0 m M より調製 : p H = 7 . 0) 2 9 9 0 μ l + 脳ホモジネート 1 0 μ l] に加え、室温で 1 0 分間プレインキュベートさせた。ジチオビスニトロ安息香酸 (D T N B) 溶液 5 0 μ l (D T N B 3 9 5 m g と NaHCO_3 1 5 0 . 5 m g を 1 0 0 m M 燐酸バッファー 1 0 0 m l に溶解) を加え、再び室温で 2 0 分間プレイン

5 キュベートさせた。ヨウ化アセチルチオコリン (A T C) 溶液 5 0 μ l (A T C 8 . 6 7 6 m g を蒸留水 1 m l に溶解) を加え、反応開始直後及び 8 分後の溶液の吸光度 (4 1 2 n m) を測定し、阻害率 (%) を求め、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を 5 0 % 阻害する試験化合物の濃度 (IC_{50}) を求めた。

10 (試験例 1b) セロトニン再取り込み阻害活性試験

ラットの小脳を除く全脳より調製したシナプトソームを用いてセロトニン再取り込み阻害活性を測定した。すなわち D M S O に溶解させた検体 1 0 μ l (コントロールは D M S O のみ) をシナプトソーム 1 m l に加え、3 7 $^{\circ}\text{C}$ で 5 分間インキュベートした (ブランクは D M S O のみを添加し、4 $^{\circ}\text{C}$ でインキュ

15 ベートした)。[^3H] 5-HT : 1 0 μ l (最終濃度 : total 5-HT として 1 0 μ M 、 [^3H] 5-HT として 1 0 0 n M) を加え、3 7 $^{\circ}\text{C}$ で 5 分間反応させた。氷冷した生理食塩水 4 m l を添加し、反応を停止させた。反応液をフィルターで濾過し、さらに生理食塩水 4 m l を反応管に加え、濾過した。ピコフロー 5 m l を添加し、ろ紙上の ^3H を液体シンチレーションカウンターで測定し、セロトニン再

20 取り込みを 5 0 % 阻害する試験化合物の濃度 (IC_{50}) を求めた。

試験結果を表 6 に示す。

【表 6】

IC_{50} (n M)	
25	被検化合物 アセチルコリンエステラーゼ阻害 セロトニン再取込阻害 番号

	实施例 3 0	790	594
	实施例 3 1	440	323
	实施例 3 8	175	199
	实施例 4 1	79	507
5	实施例 5 4	670	166
	实施例 5 5	280	60
	实施例 6 1	230	182
	实施例 6 2	270	343
	实施例 6 8	580	145
10	实施例 7 0	90	86
	实施例 7 6	300	124
	实施例 8 1	320	228
	实施例 8 2	83	377
	实施例 8 9	87	319
15	实施例 9 5	52	221
	实施例 1 0 2	170	167
	实施例 1 0 4	53	176
	实施例 1 2 4	64	110
	实施例 1 2 5	19	841
20	实施例 1 2 7	40	856
	实施例 1 2 8	15	70
	实施例 1 2 9	64	650
	实施例 1 3 0	42	88
	实施例 1 3 1	57	129
25	实施例 1 3 6	980	236
	实施例 1 5 2	310	67
	实施例 1 6 2	790	594
	实施例 1 7 4	93	85

- 284 -

	実施例 1 7 5	291	380
	実施例 1 7 6	88	56
	実施例 1 7 7	201	120
	実施例 1 7 9	372	86
5	実施例 1 8 0	111	104
	実施例 1 8 1	198	44
	実施例 1 8 2	50	44
	実施例 1 8 3	26	67
	実施例 1 8 4	56	49
10	実施例 1 8 5	156	170
	実施例 1 8 6	106	62
	実施例 1 8 7	11	940
	実施例 1 8 8	53	150
	実施例 1 8 9	6	300
15	実施例 1 9 0	12	460
	実施例 1 9 1	265	520
	実施例 1 9 2	66	63
	実施例 1 9 3	24	680
	実施例 1 9 4	103	61
20	実施例 1 9 5	50	44
	実施例 1 9 6	48	18
	実施例 1 9 7	19	6
	実施例 1 9 9	14	6
	実施例 2 0 0	609	930
25	実施例 2 0 2	146	900
	実施例 2 0 3	49	40

表 4 より明らかであるように、本発明の上記実施例化合物は、顕著なアセチル

コリンエステラーゼ阻害活性、及び、顕著なセロトニン再取込阻害活性を同時に示した。本発明の化合物は、安全で有効な医薬品として有用である。

(試験例 2) ex vivo 活性試験

(試験例 2 a) アセチルコリンエステラーゼ阻害試験

- 5 マウスに被検薬を経口投与後 60 分に小脳を除く全脳を摘出する。摘出した脳に対し、脳重量の 1.6 倍量のリン酸バッファー (pH8.0) を加えてホモジネートを調整する。ホモジネート 100 μ L とアセチルチオコリン (60mM, 10 μ L) を混和し、26°C で 60 秒間インキュベートする。10,000rpm で 10 分間遠心して得られた上清 10 μ L を dithionitrobenzoic Acid (10mM, 200 μ L) と混和し、室温で 20
- 10 分間発色させた後、マイクロプレートリーダーにて吸光度 (415nm) を測定する。被検薬を投与しないコントロール脳の thiocholine 生成量を 100% として阻害率を算出する。

(試験例 2 b) セロトニントランスポータ蛋白結合阻害試験

- 15 マウスに被験薬を経口投与後 60 分に小脳を除く全脳を摘出する。摘出した脳に対し、脳重量の 3 倍量の 50mM Tris 塩酸バッファー (pH7.7) を加えてホモジネートを調整する。ホモジネート 250 μ L に [³H]citalopram (NEN Life Science Products 社製: 最終濃度 0.77nM) を (1) フルボキサミン (最終濃度 1mM) の存在下 (2) フルボキサミンの非存在下混和し、25°C で 60 分間インキュベートする。Tris 塩酸バッファー 2.5ml を加え 3,000rpm で 6 分間遠心して沈殿を回収する
- 20 操作を 2 回繰り返した後、得られた沈殿を 1mL のバッファーに懸濁しピコフロー 40 (4mL) を加えて液体シンチレーションカウンター (アロカ LSC-3500) で放射活性を測定する。フルボキサミン存在下の放射活性 (2) に対するフルボキサミン非存在下の放射活性 (1) の差分により [³H]citalopram のセロトニントランスポータ蛋白結合量を算出する。

- 25 本発明の化合物は、経口投与後のマウスの脳内において、顕著なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性、及び、顕著なセロトニントランスポータ蛋白結合阻害活性を同時に示し、安全且つ薬効の期待できる医薬品として有用である。

(製剤例)

(製剤例 1) ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルの各々に、100 mg の粉末状の実施例 1 の化合物、150 mg のラクトース、50 mg のセルロース及び 6 mg のステアリン酸マグネシウム

- 5 ムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

(製剤例 2) ソフトカプセル剤

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油中に入れた、実施例 2 の化合物の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100 mg の活性成分を含有するソフトカプセルを得、洗浄後、乾燥する。

10 (製剤例 3) 錠剤

常法に従って、100 mg の実施例 3 の化合物、0.2 mg のコロイド性二酸化珪素、5 mg のステアリン酸マグネシウム、275 mg の微結晶性セルロース、11 mg のデンプン及び 98.8 mg のラクトースを用いて製造する。

尚、所望により、剤皮を塗布する。

15 (製剤例 4) 懸濁剤

5 ml 中に、100 mg の微粉化した実施例 4 の化合物、100 mg のナトリウムカルボキシ基メチルセルロース、5 mg の安息香酸ナトリウム、1.0 g のソルビトール溶液（日本薬局方）及び 0.025 ml のバニリンを含有するように製造する。

(製剤例 5) クリーム

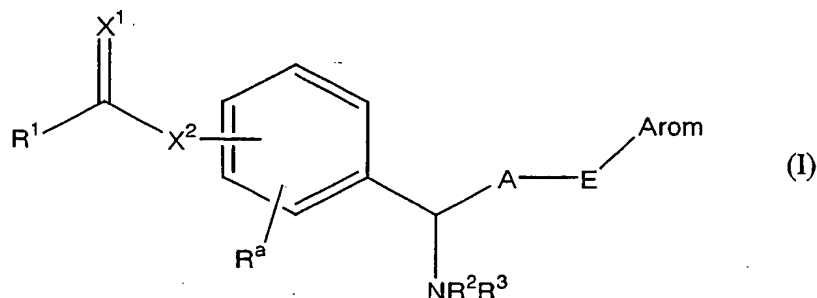
- 20 40% のホワイトペトロラトム、3%の微結晶性ワックス、10% のラノリン、5% のスパン 20、0.3%のトウイーン 20 及び 41.7% の水からなる 5 g のクリーム中に 100 mg の微粉化した実施例 5 の化合物を混入することにより製造する。

[産業上の利用の可能性]

- 25 本願発明の化合物は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持ち、アルツハイマー病、鬱病、ハンチントン舞踏病、ピック病、晩発生運動異常症、脅迫性障害又はパニック障害の治療薬又は予防薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I)



〔式中、 R^1 は、 C_1 - C_6 アルキル基、アミノ基、(C_1 - C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ基又は含窒素飽和複素環基を示し、

R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子又は C_1 - C_6 アルキル基を示し、

$Arom$ は、アリール基、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至5置換されたアリール基、ヘテロアリール基、又は、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたヘテロアリール基を示し、

A は、 C_1 - C_6 アルキレン基を示し、

R^a は、水素原子、 C_1 - C_6 アルキル基又は C_1 - C_6 アルケニル基を示すか、或いは、 R^2 と一緒に C_1 - C_3 アルキレン基(但し、 C_2 - C_3 の場合は二重結合を含んでいても良い)を示し、

E は、単結合、酸素原子、硫黄原子又は式- NR^4 -基(式中、 R^4 は水素原子又は C_1 - C_7 アルカノイル基を示す。)を示し、

X^1 及び X^2 は同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を示す。)で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

<置換基群 α >

ハロゲン原子、 C_1 - C_6 アルキル基、ハロゲン C_1 - C_6 アルキル基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、 C_1 - C_6 アルキルチオ基、 C_1 - C_3 アルキレンジオキシ基、 C_1 - C_7 アルカノイル基、 C_2 - C_7 アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、 C_1 - C_7 アルカノイルアミノ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、及び、カルボキシ基。

2. 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、カルバモイル基、 (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、ジ (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、チオカルバモイル基、 (C_1-C_4) アルキル) チオカルバモイル基、又は、ジ (C_1-C_4) アルキル) チオカルバモイル基である請求項 1 の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。
3. 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、 (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、ジ (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、 (C_1-C_4) アルキル) チオカルバモイル基、又は、ジ (C_1-C_4) アルキル) チオカルバモイル基である請求項 1 の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。
4. 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、 (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基、又は、ジ (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基である請求項 1 の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。
5. 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジ (C_1-C_4) アルキル) カルバモイル基である請求項 1 の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。
6. 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジメチルカルバモイル基又はエチルメチルカルバモイル基である請求項 1 の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。
7. 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジメチルカルバモイル基である請求項 1 の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。
8. R^3 が、 C_1-C_6 アルキル基である請求項 1 乃至 7 の何れか 1 項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

9. R^3 が、メチル基、又は、エチル基である請求項1乃至7の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

5 10. R^3 が、メチル基である請求項1乃至7の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

11. R^2 が、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

10

12. R^2 が、水素原子、メチル基又はエチル基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

13. R^2 が、水素原子又はメチル基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

15

14. R^3 が、 R^2 と一緒に二重結合を含んでもよい C_1-C_3 アルキレン基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

20

15. R^3 が、 R^2 と一緒に二重結合を含んでもよい C_2-C_3 アルキレン基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

25 16. R^3 が、 R^2 と一緒に二重結合を含む C_3 アルキレン基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

17. R^a が、水素原子又はメチル基である請求項 1 乃至 13 の何れか 1 項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

18. R^a が、水素原子である請求項 1 乃至 13 の何れか 1 項に記載の化合物、
5 又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

19. Arom が、フェニル基、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で 1 乃至 3 置換されたフェニル基、ピリジル基、又は、置換基群 α より選択される置換基で 1 置換されたピリジル基である請求項 1 乃至 18 の何れか 1 項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。
10

<置換基群 α >

ハロゲン原子、 C_1 - C_6 アルキル基、ハロゲン C_1 - C_6 アルキル基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、 C_1 - C_6 アルキルチオ基、 C_1 - C_3 アルキレンジオキシ基、 C_1 - C_7 アルカノイル基、 C_2 - C_7 アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、 C_1 - C_7 アルカノイルアミノ基、水酸
15 基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、及び、カルボキシ基。

20. Arom が、フェニル基、又は、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で 1 乃至 3 置換されたフェニル基である請求項 1 乃至 18 の何れか 1 項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

20 <置換基群 α >

ハロゲン原子、 C_1 - C_6 アルキル基、ハロゲン C_1 - C_6 アルキル基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、 C_1 - C_6 アルキルチオ基、 C_1 - C_3 アルキレンジオキシ基、 C_1 - C_7 アルカノイル基、 C_2 - C_7 アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、 C_1 - C_7 アルカノイルアミノ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、及び、カルボキシ基。

25

21. Arom が、置換基群 α 1 より選択される同一又は異なる置換基で 1 乃至 2 置換されたフェニル基、又は、ハロゲン原子で 3 置換されたフェニル基である請求項 1 乃至 18 の何れか 1 項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩

。<置換基群 $\alpha 1$ >

ハロゲン原子、 C_1 - C_4 アルキル基、1乃至3個のフッ素原子で置換された C_1 - C_4 アルキル基、 C_1 - C_4 アルコキシ基、 C_1 - C_4 アルキルチオ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、 C_1 - C_4 アルカノイル基、シアノ基及びニトロ基。

22. Aromが、置換基群 $\alpha 2$ より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子若しくは塩素原子で3置換されたフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理學上許容される塩。

<置換基群 $\alpha 2$ >

フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、メチルチオ基、アセチル基、シアノ基及びニトロ基。

23. Aromが、置換基群 $\alpha 3$ より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で3置換されたフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理學上許容される塩。

<置換基群 $\alpha 3$ >

フッ素原子、塩素原子、メチルチオ基、アセチル基、シアノ基及びニトロ基。

24. Aromが、置換基群 $\alpha 4$ より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で3置換されたフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理學上許容される塩。

<置換基群 $\alpha 4$ >

フッ素原子、塩素原子、メチルチオ基、及びニトロ基。

25. Aromが、フッ素原子、塩素原子、若しくは、ニトロ基で1置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で2置換されたフェニル基である請求項1乃至1

8の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩。

26. Aromが、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ニトロフェニル基、又は、3,4-ジフルオロフェニル基である請求項1乃至18の何れ
5 か1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩。

27. AがC₁-C₄アルキレン基である請求項1乃至26の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

10 28. Aがメチレン基又はエチレン基である請求項1乃至26の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

29. Aがエチレン基である請求項1乃至26の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

15

30. Eが酸素原子又は単結合である請求項1乃至29の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

31. Eが酸素原子である請求項1乃至29の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。
20

32. X²が酸素原子である請求項1乃至31の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

25 33. 請求項1乃至32の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを含有する医薬。

34. 請求項1乃至32の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上

許容される塩若しくはエステルを含有する、アセチルコリンエステラーゼ及び選択的セロトニン再取込の阻害剤。

35. 請求項1乃至32の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上
5 許容される塩若しくはエステルを含有する、アルツハイマー病、鬱病、ハンチントン舞踏病、ピック病、晩発生運動異常症、脅迫性障害若しくはパニック障害の治療薬又は予防薬。

36. 請求項1乃至32の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上
10 許容される塩若しくはエステルを含有する、アルツハイマー病の治療薬又は予防薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C219/22, 271/44, 321/28, 333/04, C07D317/58, C07D317/64, 213/64, 213/63, 333/32, 333/40, C07D215/20, 209/44, 217/14, 217/16, 223/16, A61K31/27, 31/36, 31/4402, 31/4406,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C219/22, 271/44, 321/28, 333/04, C07D317/58, C07D317/64, 213/64, 213/63, 333/32, 333/40, C07D215/20, 209/44, 217/14, 217/16, 223/16, A61K31/27, 31/36, 31/4402, 31/4406,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 96/22276 A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 25 July, 1996 (25.07.96), Claims & AU 9644589 A	1, 8-13, 17-20, 27, 28, 32, 33 2-7, 14-16, 21-26, 30, 31, 34-36
X A	JP 50-35175 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 03 April, 1975 (03.04.75), Claims (Family: none)	1, 14, 15, 19, 20, 27, 28, 32 2-13, 16-18, 21-26, 29-31, 33-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 May, 2002 (21.05.02)

Date of mailing of the international search report
04 June, 2002 (04.06.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00400

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/4409, 31/44, 31/381, 31/47, A61K31/472, 31/4035, 31/55,
A61P43/00, 25/28, 25/24, 25/14, A61P25/22

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/4409, 31/44, 31/381, 31/47, A61K31/472, 31/4035, 31/55,
A61P43/00, 25/28, 25/24, 25/14, A61P25/22

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C219/22, 271/44, 321/28, 333/04, C07D317/58,
C07D317/64, 213/64, 213/63, 333/32, 333/40,
C07D215/20, 209/44, 217/14, 217/16, 223/16,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C219/22, 271/44, 321/28, 333/04, C07D317/58,
C07D317/64, 213/64, 213/63, 333/32, 333/40,
C07D215/20, 209/44, 217/14, 217/16, 223/16,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、CAOLD (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/22276 A1 (日本新薬株式会社) 1996.07.25, 請求の範囲 & AU 9644589 A	1, 8-13, 17-20, 27, 28, 32, 33
A		2-7, 14-16, 21-26, 30, 31, 34-36

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.05.02

国際調査報告の発送日

04.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎



4H

9357

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 50-35175 A (田辺製薬株式会社) 1975.04.03, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 14, 15, 19, 20, 27, 28, 32
A		2-13, 16-18, 21-26, 29-31, 33-36